

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE
INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS
DE CARBAPENEMASAS EN CIRUGÍA GENERAL**

TESIS DOCTORAL

ISMAEL MORA GUZMÁN

MADRID, 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE
INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS
DE CARBAPENEMASAS EN CIRUGÍA GENERAL**

TESIS DOCTORAL

ISMAEL MORA GUZMÁN

DIRECTORA:

DRA. D^a. MARÍA ELENA MARTÍN PÉREZ

CODIRECTORA:

DRA. D^a. INÉS RUBIO PÉREZ

MADRID, 2020

AGRADECIMIENTOS

A la Prof.^a M^a Elena Martín Pérez, jefa del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de la Princesa. Por darme la oportunidad de llevar a cabo este trabajo como directora de esta tesis, por inculcar el espíritu crítico con lo que hacemos y el rigor científico a través de su entrega permanente, y por recordarnos que en nuestra profesión nuestro objetivo al final debe estar enfocado en conseguir lo mejor para los pacientes.

A la Dra. Inés Rubio Pérez, facultativo del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario La Paz. Por haber codirigido esta tesis, por su permanente disponibilidad, por su profunda involucración en esta y otras múltiples actividades de esta temática y por mostrarse incansable.

A todos los miembros, pasados y actuales, del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de la Princesa. En especial a todas aquellas personas que han contribuido a mi formación como cirujano e investigador, y aún más especialmente a aquellas que ayudaron en mi realización personal.

A todos aquellos profesionales que de una u otra forma han contribuido también a esta tesis, ofreciendo su ayuda en diferentes momentos: al Dr. Domingo por la facilidad en la transmisión de la información y sus revisiones desinteresadas (servicio de Microbiología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa), a la Dra. Figuerola por su amabilidad y disponibilidad (servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de la Princesa), y al Prof. Herruzo por su atención y revisión teniendo en cuenta su gran experiencia (departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Madrid).

A los miembros de mi familia, y en especial a mis padres, a los que más debo estar donde estoy, también desde el inicio de mi carrera profesional.

A Emma, por su apoyo constante, y por mantenerse cercana y serena incluso en los momentos más difíciles, a nivel personal y profesional.

Gracias.

A mi madre

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	IV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VII
ÍNDICE DE TABLAS.....	XII
RESUMEN.....	XV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Infección en el paciente quirúrgico.....	2
1.1.1. Definiciones.....	2
1.1.2. Factores de riesgo de infección quirúrgica.....	3
1.1.3. Medidas en la prevención de infección de sitio quirúrgico.....	4
1.1.4. Vigilancia y seguimiento de la infección quirúrgica.....	13
1.2. Enterobacterias resistentes a antibióticos.....	15
1.2.1. Mecanismos de resistencia de enterobacterias.....	16
1.2.2. Resistencia mediada por beta-lactamasas.....	20
1.2.3. Enterobacterias productoras de carbapenemasas.....	23
1.2.3.1. Origen y subtipos.....	23
1.2.3.2. Epidemiología y problemática.....	27
1.2.3.3. Opciones terapéuticas.....	32
1.2.3.4. Medidas de prevención y control.....	37
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	43
2.1. Hipótesis.....	44
2.2. Objetivos.....	44
2.2.1. Objetivo principal.....	44
2.2.2. Objetivos secundarios.....	44
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	45
3.1. Diseño del estudio.....	46
3.2. Población a estudio.....	46
3.3. Criterios de selección de pacientes.....	46
3.3.1. Criterios de inclusión.....	46
3.3.2. Criterios de exclusión.....	46
3.4. Grupos de estudio de infección intraabdominal.....	47
3.4.1. Grupo de estudio de infección intraabdominal por EPC.....	47
3.4.2. Grupo control de infección intraabdominal.....	47
3.5. Descripción de los métodos de estudio.....	47
3.5.1. Estudio clínico.....	47
3.5.2. Estudio microbiológico.....	47
3.5.2.1. Muestras.....	47
3.5.2.2. Técnicas microbiológicas.....	48
3.5.3. Protocolo de actuación de Medicina Preventiva ante EPC.....	49
3.5.4. Variables de estudio.....	50
3.5.4.1. Análisis de incidencia.....	50
3.5.4.2. Variables demográficas.....	51
3.5.4.3. Variables clínicas.....	51
3.5.4.4. Variables de intervención quirúrgica.....	54
3.5.4.5. Variables microbiológicas.....	59
3.5.4.6. Variables del tratamiento y control de la infección.....	60
3.5.4.7. Variables del seguimiento.....	60
3.6. Fuentes de información.....	61
3.7. Análisis estadístico.....	61
4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	64
4.1. Evaluación beneficio-riesgo.....	65
4.2. Confidencialidad de los datos.....	65
4.3. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.....	66

5. RESULTADOS	67
5.1. Incidencia de infecciones por EPC en el servicio de Cirugía General y Digestivo	68
5.2. Perfil clínico del paciente con infección por EPC	68
5.2.1. Características demográficas	68
5.2.2. Factores intrínsecos del paciente	73
5.2.3. Factores extrínsecos al paciente	74
5.2.4. Factores de intervención quirúrgica	74
5.2.5. Complicaciones	76
5.3. Infecciones por EPC	79
5.3.1. Tipos de infección por EPC	79
5.3.2. Caracterización microbiológica	79
5.3.3. Localización del aislamiento	81
5.3.4. Perfiles de resistencia de EPC	81
5.4. Análisis del tratamiento de infecciones por EPC	82
5.4.1. Antibioterapia previa y empírica	82
5.4.2. Antibioterapia dirigida a EPC	84
5.4.3. Respuesta clínica al tratamiento	85
5.5. Mortalidad de infecciones por EPC	86
5.6. Estancia, reingreso y costes sanitarios asociados a infecciones por EPC	87
5.6.1. Estancia hospitalaria	87
5.6.2. Reingreso	88
5.6.3. Costes sanitarios del ingreso	88
5.7. Infección de sitio quirúrgico asociada a EPC tras cirugía abdominal	89
5.7.1. Perfil clínico	89
5.7.2. Caracterización microbiológica	95
5.7.3. Tratamiento antibiótico	97
5.7.4. Mortalidad	99
5.7.5. Estancia y costes sanitarios	100
5.8. Infección intraabdominal asociada a EPC	101
5.8.1. Perfil clínico	101
5.8.2. Caracterización microbiológica	106
5.8.3. Tratamiento antibiótico	108
5.8.4. Factores de riesgo de adquisición	110
5.8.5. Mortalidad	115
5.8.6. Estancia y costes sanitarios	117
6. DISCUSIÓN	119
6.1. Características epidemiológicas y clínicas de las infecciones por EPC	120
6.1.1. Análisis epidemiológico	120
6.1.2. Análisis de factores clínicos	121
6.2. Perfil microbiológico de las infecciones por EPC	124
6.2.1. Caracterización microbiológica	124
6.2.2. Perfiles de resistencia	126
6.3. Tratamiento antibiótico	128
6.4. Infección de sitio quirúrgico asociada a EPC tras cirugía abdominal	129
6.5. Infección intraabdominal asociada a EPC	130
6.6. Morbimortalidad	137
6.7. Estancia y costes sanitarios	140
6.8. Limitaciones	141
7. CONCLUSIONES	143
8. BIBLIOGRAFÍA	146
9. ANEXOS	166
10. PUBLICACIONES	184

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ASA: *American Society of Anesthesiologists*

BGN: bacilos gramnegativos

BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido

BMR: bacterias multirresistentes

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades)

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

CGD: Cirugía General y Digestivo

CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*

CMI: concentración mínima inhibitoria

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

E: especificidad

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control* (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades)

EPC: Enterobacterias productoras de carbapenemasas

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

EuSCAPE: *European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*

HULP: Hospital Universitario de la Princesa

IIA: infección intraabdominal

IMC: índice de masa corporal

INCLIMECC: Indicadores Clínicos de Mejora Continua de la Calidad

IQ: infección quirúrgica

IRAS: infección relacionada con la asistencia sanitaria

ISQ: infección de sitio quirúrgico

ITU: infección de tracto urinario

MBL: metalo-beta-lactamasas

NNIS: *National Nosocomial Infections Surveillance*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PBP's: *penicillin-binding proteins*

PCR: *polymerase chain reaction* (reacción en cadena de la polimerasa)

PDR: *pan-drug-resistant* (panresistente)

PROA: programa de optimización del uso de antibióticos

RIQ: rango intercuartílico

ROC: *receiver operating characteristic* (característica operativa del receptor)

S: sensibilidad

SAMR: *Staphylococcus Aureus* Meticilin Resistente

TEP: tromboembolismo pulmonar

TOS: trasplante de órganos sólidos

TVP: trombosis venosa profunda

XDR: *extensively drug-resistant* (extremadamente resistente)

UCI: unidad de cuidados intensivos

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Ejemplos de frecuencias de limpieza perioperatoria en quirófano.....	8
Fig. 2. “Los cinco momentos para la higiene de manos”	12
Fig. 3. Evolución del desarrollo de antibióticos y de las resistencias antimicrobianas.....	17
Fig. 4. Mecanismos de resistencia de las enterobacterias.....	18
Fig. 5. Evolución temporal de la aparición de beta-lactamasas.....	22
Fig. 6a. Situación epidemiológica a nivel mundial de <i>K. pneumoniae</i> portadora de KPC....	27
Fig. 6b. Situación epidemiológica a nivel mundial de <i>K. pneumoniae</i> portadora de NDM...	28
Fig. 6c. Situación epidemiológica a nivel mundial de <i>K. pneumoniae</i> portadora de OXA-48.....	28
Fig. 7a. Situación epidemiológica de EPC en Europa en 2013 (EuSCAPE).....	29
Fig. 7b. Situación epidemiológica de EPC en Europa en 2015.....	30
Fig. 7c. Situación epidemiológica de EPC en Europa en 2018.....	30
Fig. 8. Nuevos antibióticos en el tratamiento de IIA complicada.....	36
Fig. 9. Algoritmo de actuación de ECDC ante pacientes con ingreso en una institución sanitaria para la identificación de aquellos individuos con riesgo de ser portadores de EPC, y medidas a implementar.....	40
Fig. 10. Clasificación de riesgo anestésico ASA en la población a estudio.....	74
Fig. 11. Clasificación según el grado de contaminación de la cirugía.....	75
Fig. 12. Clasificación de intervenciones según la localización de la patología.....	75
Fig. 13. Clasificación de reintervenciones quirúrgicas según diagnóstico.....	76
Fig. 14. Clasificación de complicaciones quirúrgicas postoperatorias según Clavien-Dindo.....	77
Fig. 15. Clasificación de complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio.....	77
Fig. 16. Clasificación de infecciones nosocomiales durante el ingreso.....	78
Fig. 17. Clasificación de complicaciones no quirúrgicas no infecciosas durante el ingreso.....	78
Fig. 18. Clasificación de las infecciones asociadas a EPC según la fuente principal.....	79
Fig. 19. Clasificación de las diferentes especies de EPC.....	80
Fig. 20. Clasificación de grupos de microorganismos aislados previamente a EPC.....	80
Fig. 21. Clasificación de la localización de aislamientos de EPC.....	81

Fig. 22. Porcentajes de sensibilidades a antibióticos según antibiograma de las EPC (2013-2018).....	81
Fig. 23. Porcentajes de sensibilidades a antibióticos según antibiograma de las EPC (evolución anual).....	82
Fig. 24. Análisis de las causas de la modificación de la pauta antibiótica empírica previa a EPC.....	83
Fig. 25. Clasificación de opciones de respuesta clínica al tratamiento de las infecciones por EPC.....	86
Fig. 26. Porcentajes de mortalidad según el tipo de infección por EPC.....	86
Fig. 27. Porcentajes de reingreso hospitalario según el tipo de infección por EPC.....	88
Fig. 28. Mediana del coste sanitario del ingreso según el tipo de infección por EPC.....	89
Fig. 29. Clasificación del tipo de ISQ asociada a EPC tras cirugía abdominal.....	90
Fig. 30. Clasificación de riesgo anestésico ASA en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.....	91
Fig. 31. Grado de contaminación de la cirugía en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.....	92
Fig. 32. Clasificación de las intervenciones abdominales según la localización de la patología.....	92
Fig. 33. Clasificación de reintervenciones tras cirugía abdominal según diagnóstico.....	93
Fig. 34. Clasificación de complicaciones quirúrgicas postoperatorias según Clavien-Dindo en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.....	93
Fig. 35. Clasificación de complicaciones quirúrgicas postoperatorias en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.....	94
Fig. 36. Clasificación de complicaciones no quirúrgicas no infecciosas durante el ingreso en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.....	94
Fig. 37. Clasificación de las diferentes especies de EPC en pacientes con ISQ.....	95
Fig. 38. Clasificación de grupos de microorganismos aislados previamente a EPC en los pacientes con ISQ tras cirugía abdominal.....	96
Fig. 39. Porcentajes de sensibilidades a antibióticos según antibiograma de las EPC (2013-2018) en pacientes con ISQ tras cirugía abdominal.....	96
Fig. 40. Análisis de las causas de la modificación de la pauta antibiótica empírica previa a EPC en pacientes con ISQ tras cirugía abdominal.....	97

Fig. 41. Clasificación de las opciones de respuesta clínica al tratamiento de las ISQ por EPC tras cirugía abdominal.....	98
Fig. 42. Porcentajes de mortalidad según la patología intervenida en la cirugía abdominal en pacientes con ISQ órgano-cavitaria asociada a EPC.....	99
Fig. 43. Mediana del coste sanitario del ingreso según la patología intervenida en pacientes con ISQ órgano-cavitaria asociada a EPC.....	101
Fig. 44. Clasificación de riesgo anestésico ASA en pacientes con IIA por EPC.....	103
Fig. 45. Grado de contaminación de la cirugía en pacientes con IIA por EPC.....	103
Fig. 46. Clasificación según la localización de la patología en pacientes con IIA asociada a EPC.....	104
Fig. 47. Clasificación de reintervenciones quirúrgicas según diagnóstico en pacientes con IIA.....	104
Fig. 48. Clasificación de complicaciones quirúrgicas postoperatorias según Clavien-Dindo en pacientes con IIA por EPC.....	105
Fig. 49. Clasificación de complicaciones quirúrgicas postoperatorias en pacientes con IIA por EPC.....	105
Fig. 50. Clasificación de complicaciones no quirúrgicas no infecciosas durante el ingreso en pacientes con IIA por EPC.....	106
Fig. 51. Clasificación de las diferentes especies de EPC en pacientes con IIA.....	107
Fig. 52. Clasificación de grupos de microorganismos aislados previamente a EPC en los pacientes con IIA.....	107
Fig. 53. Porcentajes de sensibilidades a antibióticos según antibiograma de las EPC (2013-2018) en pacientes con IIA.....	108
Fig. 54. Análisis de las causas de la modificación de la pauta antibiótica empírica previa a EPC en pacientes con IIA.....	109
Fig. 55. Clasificación de las opciones de respuesta clínica al tratamiento de IIA asociada a EPC.....	110
Fig. 56. Curva ROC correspondiente al modelo de regresión logística.....	112
Fig. 57. Probabilidad de riesgo tras aplicar la escala de puntuación a la población estudiada.....	113
Fig. 58. Curva ROC correspondiente a la aplicación de la escala de puntuación a la muestra.....	114
Fig. 59. Valores de sensibilidad y especificidad correspondientes a cada punto de corte de la escala de puntuación tras la aplicación a la muestra.....	114

ÍNDICE

Fig. 60. Porcentajes de mortalidad según la localización de la patología en pacientes con IIA asociada a EPC.....	115
Fig. 61. Clasificación de la estancia hospitalaria según la localización de la patología en pacientes con IIA asociada o no a EPC.....	117
Fig. 62. Mediana del coste sanitario del ingreso según la localización de la patología en pacientes con IIA asociada o no a EPC.....	118

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Grado de contaminación de la cirugía.....	3
Tabla 2. Medidas de prevención de ISQ en el preoperatorio.....	5
Tabla 3. Medidas de prevención de ISQ en el intraoperatorio.....	9
Tabla 4. Medidas de prevención de ISQ en el postoperatorio.....	12
Tabla 5. Clasificación de beta-lactamasas con equivalencias entre las dos clasificaciones principales.....	23
Tabla 6. Clasificación de carbapenemasas.....	26
Tabla 7. Clasificación del índice de comorbilidad de Charlson.....	52
Tabla 8. Clasificación de riesgo anestésico ASA.....	55
Tabla 9. Clasificación de Clavien-Dindo de las complicaciones quirúrgicas.....	55
Tabla 10. Infecciones nosocomiales.....	57
Tabla 11. Incidencia de infecciones por EPC en el servicio de CGD.....	68
Tabla 12. Pacientes con infección por EPC ingresados en el servicio de CGD.....	69
Tabla 13. Factores intrínsecos y extrínsecos al paciente con infección por EPC.....	73
Tabla 14. Clases de carbapenemasas identificadas en los aislamientos de EPC.....	80
Tabla 15. Administración de antibioterapia previamente a infección por EPC.....	83
Tabla 16. Antibioterapia recibida según el momento respecto a infección por EPC.....	83
Tabla 17. Antibioterapia dirigida a EPC según régimen de tratamiento y mortalidad.....	85
Tabla 18. Análisis de mortalidad en infecciones asociadas a EPC.....	87
Tabla 19. Estancia hospitalaria global y según el tipo de infección por EPC (días).....	87
Tabla 20. Factores intrínsecos y extrínsecos al paciente con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.....	90
Tabla 21. Clases de carbapenemasas identificadas en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.....	95
Tabla 22. Antibioterapia dirigida a ISQ por EPC incluyendo pauta y mortalidad.....	97
Tabla 23. Análisis de mortalidad en ISQ órgano-cavitaria asociada a EPC tras cirugía abdominal.....	100
Tabla 24. Estancia hospitalaria según tipo de ISQ por EPC tras cirugía abdominal.....	100
Tabla 25. Factores intrínsecos y extrínsecos al paciente con IIA asociada a EPC.....	101

ÍNDICE

Tabla 26. Clases de carbapenemasas identificadas en pacientes con IIA asociada a EPC.....	107
Tabla 27. Antibioterapia dirigida a IIA por EPC incluyendo pauta y mortalidad.....	109
Tabla 28. Análisis bivariante con las variables significativas asociadas con IIA por EPC..	110
Tabla 29. Modelo de regresión logística predictor de adquisición de IIA por EPC.....	111
Tabla 30. Escala de puntuación de riesgo de adquisición de IIA por EPC.....	112
Tabla 31. Escala cualitativa de probabilidad de riesgo.....	113
Tabla 32. Parámetros de prueba diagnóstica (escala de puntuación).....	115
Tabla 33. Análisis de mortalidad en pacientes con IIA.....	116
Tabla 34. Análisis de mortalidad en pacientes con IIA asociada a EPC.....	116
Tabla 35. Modelos predictivos en la literatura en relación con EPC.....	135

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Las infecciones asociadas a Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) suponen un problema sanitario a nivel global, con un aumento dramático en los últimos años. Dichas infecciones nosocomiales asocian altos porcentajes de morbilidad y mortalidad con opciones terapéuticas limitadas, siendo menos conocida la evolución en pacientes quirúrgicos, en los cuales puede constituir un factor de riesgo añadido.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fue conocer la incidencia de infecciones nosocomiales por EPC en pacientes de un servicio de Cirugía General y Digestivo (CGD) durante un periodo consecutivo de 6 años.

Otros objetivos fueron: estudiar el perfil clínico de los pacientes, localización principal, microorganismos implicados y perfiles de resistencia, terapia antimicrobiana, morbilidad asociada, estancia hospitalaria, costes sanitarios, analizar específicamente infección de sitio quirúrgico (ISQ) tras cirugía abdominal e infección intraabdominal (IIA) asociadas a EPC, incluyendo la identificación de predictores de adquisición de IIA-EPC.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de pacientes consecutivos con infección por EPC ingresados en el servicio de CGD del Hospital Universitario de la Princesa en el periodo enero 2013 – diciembre 2018. Se incluyeron aquellos pacientes mayores de edad con presencia de al menos un cultivo microbiológico positivo para EPC asociado a datos clínicos de infección activa (se excluyeron portadores asintomáticos).

Se analizaron la incidencia acumulada anual de infección por EPC sobre las infecciones nosocomiales en CGD, y la incidencia acumulada anual de infección por EPC sobre los pacientes ingresados en CGD. Se seleccionaron dos grupos de pacientes con IIA para el estudio de los factores de riesgo de adquisición de IIA asociada a EPC, realizando un estudio caso-control (esquema 3:1). Los pacientes con IIA-EPC fueron definidos como casos, y aquellos con IIA por enterobacterias sensibles se definieron como controles. Los controles fueron pareados con los casos en el mismo periodo de estudio respecto a edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson y localización de IIA.

El estudio clínico se realizó mediante la revisión de historias clínicas, analizando: comorbilidades, factores clínicos incluyendo variables intrínsecas y extrínsecas del paciente como hospitalización o procedimientos diagnóstico-terapéuticos, variables de intervención quirúrgica, variables de la infección, datos microbiológicos, tratamiento antibiótico, morbilidad, estancia, reingresos y costes. Los datos recogidos se incluyeron en una base de datos informatizada incluyendo cada paciente exclusivamente una vez.

Se realizó el procesamiento de muestras en el departamento de Microbiología Clínica, incluyendo tinción de Gram e identificación de EPC mediante microdilución, métodos colorimétricos, test inmunocromatográfico y técnicas de biología molecular.

El análisis estadístico se llevó a cabo realizando un estudio descriptivo en primer lugar, y a continuación el estudio analítico. Se emplearon los test correspondientes para las

comparaciones teniendo en cuenta la normalidad o no de las variables analizadas. En el estudio caso-control se realizó inicialmente un análisis bivalente, seguido de regresión logística binaria, para el desarrollo del modelo predictor de riesgo. Se construyó una escala predictora de riesgo de IIA-EPC con la validación correspondiente en la población estudiada. En todos los casos las comparaciones mediante test de hipótesis consideraron diferencias estadísticamente significativas de forma bilateral con valores de $p < 0,05$. Para el análisis de datos se utilizó el software de datos estadísticos SPSS® versión 25.

RESULTADOS

Se incluyeron 67 pacientes con infección por EPC (56,7% varones). La mediana de edad fue $68,7 \pm 13,1$ años y la mediana del índice de Charlson 4 [RIQ 1-6]. La incidencia anual de infecciones nosocomiales por EPC pasó del 1,6% inicialmente al 6,4%, y la incidencia anual de infecciones por EPC sobre los pacientes ingresados pasó del 0,2% al 0,6%.

Todos los pacientes recibieron antibioterapia, el 88% tuvo alguna intervención quirúrgica en los 30 días previos a la identificación de EPC (77,6% cirugía abdominal), y el 64,2% tuvo una hospitalización en los 12 meses anteriores. Existieron complicaciones postoperatorias mayores en el 64,4%.

La distribución de los pacientes con infecciones por EPC fue (según la fuente principal): IIA 59,7%, herida quirúrgica 23,9%, infección de tracto urinario 11,9%, neumonía 3%, bacteriemia 1,5%. Según la localización, destacó la patología colorrectal en el 32,8%, seguida de la pancreática en el 17,9%. *K. pneumoniae* fue la especie más común (85,1%), destacando la clase de carbapenemasa OXA-48 (97%). En el 47,7% de los aislamientos, la procedencia de las muestras fue absceso o drenaje percutáneo. La sensibilidad antimicrobiana fue: ceftazidima-avibactam 100%, amikacina 94%, tigeciclina 92%, colistina 73%, meropenem 67%, imipenem 56%.

El tratamiento antibiótico dirigido adecuado se administró en el 86,6% de los casos, con una mediana de duración de 14 [RIQ 9-20] días. El régimen de terapia combinada se administró en el 77,6%, incluyendo carbapenémicos en el 47,8%. La tasa de respuesta clínica al tratamiento inicial o adicional fue del 85,1%.

El porcentaje de mortalidad global a 30 días fue del 12%, siendo variables de riesgo: cardiopatía ($p=0,040$), neoplasia ($p=0,018$), metástasis sólida ($p=0,005$), transfusión ($p=0,001$) y shock séptico ($p=0,007$).

La mediana global de la estancia hospitalaria fue de 43 [RIQ 26-67] días. La tasa de reingresos a 90 días fue del 25%. La mediana del coste global del ingreso por paciente fue de 27.176 [RIQ 13.225-46.956] euros.

Existió ISQ-EPC tras cirugía abdominal en el 74,6%, incluyendo ISQ órgano-cavitaria en el 70%. La tasa de mortalidad de ISQ órgano-cavitaria fue del 20% (total de fallecimientos del grupo ISQ), siendo los factores de riesgo: neoplasia ($p=0,009$), metástasis sólida ($p=0,009$), transfusión ($p=0,027$) y shock séptico ($p=0,021$). La mediana global de estancia de ISQ-EPC fue de 45 [RIQ 26-67] días, y la mediana del coste global del ingreso por ISQ órgano-cavitaria de 30.813 [RIQ 16.072-51.853] euros.

Los predictores independientes de adquisición de IIA por EPC fueron: hospitalización previa (OR 2,56; IC 95% 1,01-6,49; $p=0,047$), endoscopia digestiva (OR 4,11; IC 95% 1,40-12,07; $p=0,010$), carbapenémicos (OR 9,54; IC 95% 3,33-27,30; $p<0,001$) y aminoglucósidos (OR 45,41; IC 95% 7,90-261,06; $p<0,001$). El modelo predictivo de IIA-EPC incluyó una escala de puntuación aditiva (0-17 puntos), con un área bajo la curva ROC

de 0,858 (IC 95% 0,788-0,928). En la muestra estudiada, el punto de corte óptimo se situó en 5 puntos: sensibilidad 75%, especificidad 81%, valor predictivo positivo 64%, valor predictivo negativo 81%. La máxima sensibilidad (99%) se obtuvo con menos de 2 puntos, y la máxima especificidad (100%) con 11 puntos o más.

La tasa de mortalidad a 30 días de IIA-EPC fue del 17,5%, siendo las variables asociadas: inmunodepresión ($p=0,039$), neoplasia ($p=0,009$), metástasis sólida ($p=0,005$), transfusión ($p=0,009$) y shock séptico ($p=0,011$). El índice de Charlson >2 ($p=0,019$), shock séptico ($p<0,001$) y adquisición de EPC ($p=0,006$) fueron variables de riesgo de mortalidad en IIA global. La mediana global de estancia de IIA-EPC fue de 43 [RIQ 27-64] días, mayor que la estancia de IIA no asociada a EPC, con 27 [RIQ 18-35] días ($p<0,001$). La mediana del coste del ingreso en IIA-EPC fue 28.307 [RIQ 12.518-49.824] euros, superior que en IIA no asociada a EPC, con 18.149 [RIQ 10.702-24.797] euros ($p=0,064$). Las localizaciones principales en IIA fueron: colorrectal (32,5%) con estancia de 57 [RIQ 34-65] días y coste de 38.323 [RIQ 16.785-82.771] euros, y páncreas (25%) con estancia de 60 [RIQ 32-99] días y coste de 50.384 [RIQ 29.129-101.873] euros.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de infecciones nosocomiales asociadas a EPC en el servicio de CGD ha aumentado progresivamente en el periodo de estudio (del 1,6% al 6,4%).
2. El perfil clínico de un paciente con infección por EPC es un individuo que supera los 65 años, con múltiples comorbilidades y factores de riesgo como cirugía abdominal, antibioterapia previa, procedimientos invasivos, complicaciones y larga estancia hospitalaria.
3. La IIA fue la infección por EPC más prevalente, localizándose con mayor frecuencia en páncreas y área colorrectal.
4. *K. pneumoniae* fue la especie identificada con mayor frecuencia, expresando casi exclusivamente carbapenemasas de la clase OXA-48.
5. Los antibióticos con porcentajes de sensibilidad más altos fueron ceftazidima-avibactam, amikacina, tigeciclina y colistina, situándose los carbapenémicos en el siguiente rango de sensibilidad.
6. El tratamiento antibiótico dirigido se administró de forma adecuada en más del 85% de los casos. Se administró terapia combinada en la mayoría de los pacientes, incluyendo carbapenémicos en la mitad de los casos.
7. En cuanto a morbilidad, la mitad de los pacientes intervenidos fueron sometidos a alguna reintervención quirúrgica, y en más de la mitad de los casos existieron complicaciones mayores.
8. La tasa de mortalidad a 30 días fue del 12%. Las variables asociadas con mortalidad fueron: cardiopatía, neoplasia, metástasis sólida, transfusión y shock séptico.
9. La estancia hospitalaria global fue de 43 días, con una tasa de reingreso a 90 días del 25%. El coste medio del ingreso por paciente fue de 30.000 euros. Las localizaciones páncreas y área colorrectal representaron los subgrupos de pacientes con estancia y costes significativamente superiores.
10. La ISQ asociada a EPC estuvo presente en el 75% de casos, siendo la órgano-cavitaria la más prevalente y clínicamente relevante (mayores complicaciones, estancia y costes). La tasa de mortalidad de ISQ órgano-cavitaria por EPC fue del 20%, siendo los factores de riesgo neoplasia, metástasis sólida, transfusión y shock séptico.

RESUMEN

11. El subgrupo de IIA asociada a EPC presentó una tasa de mortalidad del 17%, siendo las variables asociadas inmunodepresión, neoplasia, metástasis sólida, transfusión y shock séptico. La adquisición de EPC fue un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con IIA.
12. Los factores de riesgo independientes de adquisición de IIA por EPC fueron: hospitalización previa, endoscopia digestiva, carbapenémicos y aminoglucósidos.
13. Se desarrolló una escala predictora del riesgo de adquisición de IIA por EPC (0-17 puntos), incluyendo una validez interna con área bajo la curva ROC de 0,858 y un punto de corte óptimo en 5 puntos (sensibilidad 75% y especificidad 81%).

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Infección en el paciente quirúrgico

1.1.1. Definiciones

Las infecciones constituyen una de las principales complicaciones en el paciente quirúrgico, durante el ingreso hospitalario y también durante el seguimiento posterior al ingreso. Hay que tener en cuenta que de todas las infecciones nosocomiales (neumonía, bacteriemia, infección de tracto urinario), la infección de sitio quirúrgico (ISQ) es la más relevante en estos pacientes.

En primer lugar, deben definirse las infecciones según el ámbito de procedencia de las mismas, asumiendo que cada tipo de infección será distinta a las otras respecto a los microorganismos causantes de enfermedad, los cuales a su vez dependerán de diferentes factores de riesgo según dicho ambiente (1, 2).

1. Infección comunitaria: infección que se produce espontáneamente antes de 48 horas del ingreso hospitalario, sin asociarse a procedimientos previos.
2. Infección nosocomial: infección que se produce a partir de 48 horas tras el ingreso hospitalario. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) puede diferenciarse además aquella infección nosocomial contraída en un paciente ingresado por una causa diferente a dicha infección, y una infección que aparece en un paciente ingresado sin haber tenido manifestación ni incubación en el momento de la hospitalización (aquí se incluyen las infecciones que se manifiestan tras el alta y también las ocupacionales del personal sanitario).

Recientemente se han descrito las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria o los cuidados sanitarios (IRAS) (3). Este tipo de infecciones aparecen en pacientes que no se encuentran en régimen de ingreso hospitalario, pero que pueden asociarse a procedimientos diagnóstico-terapéuticos ambulatorios (endoscopias, hemodiálisis, etc), o sobre pacientes que se encuentran en instituciones geriátricas o centros de cuidados intermedios; también en aquellos que acuden periódicamente a hospitales de día. Si bien puede incluir características intermedias entre los dos tipos clásicos de infección nosocomial, actualmente la mayoría de especialistas la consideran cercana o paralela a la infección nosocomial.

Teniendo en cuenta la infección quirúrgica (IQ) en un paciente con cirugía previa, los *Centers for Disease Control and Prevention* o Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) catalogan la ISQ como aquella infección relacionada con la intervención que aparece en la incisión quirúrgica o en su proximidad en los primeros 30 días del postoperatorio, o en un año si ha existido colocación de implante o prótesis (2, 4). La ISQ se clasifica en tres categorías según CDC (2):

1. ISQ incisional superficial: afecta a la piel y/o tejido subcutáneo.
2. ISQ incisional profunda: incluye tejidos blandos profundos a la incisión (afectación de fascia o músculo).
3. ISQ órgano-cavitaria: afectación de cualquier parte del organismo más profunda a fascia o músculo que ha sido abierta o manipulada durante la intervención.

INTRODUCCIÓN

Respecto al grado de contaminación de la cirugía, existen diferentes niveles establecidos según el tipo de intervención realizada, asociando cada nivel a su vez una probabilidad diferente de infección de la herida quirúrgica. Esta clasificación se estableció en 1964 por el *National Research Council* (5), habiéndose adoptado posteriormente por CDC, manteniéndose vigente hasta el día de hoy (6) (Tabla 1).

Tabla 1. Grado de contaminación de la cirugía.

Grado	Definición	Riesgo de infección
LIMPIA	Sin acceso a tracto digestivo ni a tejidos infectados. Cirugía electiva, cierre primario. No transgresión de técnica aséptica. Drenajes con sistema cerrado si precisa.	1-5%
LIMPIA-CONTAMINADA	Acceso a tracto digestivo, de forma controlada y sin contaminación manual. Cirugía electiva o no.	5-15%
CONTAMINADA	Intervención sobre heridas traumáticas abiertas, recientes (<4 horas), con alteración importante de la técnica aséptica o importante salida de contenido del tracto digestivo. Incisiones con inflamación aguda no purulenta.	20%
SUCIA	Intervención sobre heridas traumáticas no recientes (>6 horas), con tejidos desvitalizados, cuerpos extraños o contaminación fecal con infección clínica (material purulento) o víscera perforada.	30-40%

1.1.2. Factores de riesgo de infección quirúrgica

Existen numerosos factores de riesgo que pueden influir en la cicatrización y a su vez estar implicados en la aparición de IQ (7). Algunos factores son intrínsecos en cada paciente y no son modificables, como la edad o el sexo, siendo otros modificables como el peso, el estado nutricional o el tabaquismo. Además, deberán tenerse en cuenta posibles factores ambientales (en relación a los microorganismos), factores relacionados con el cirujano y el tipo de intervención (técnica quirúrgica, tiempo quirúrgico, experiencia, etc), y el cumplimiento de las medidas de prevención de ISQ (ver apartado 1.1.3). Otros factores añadidos deben considerarse como hospitalizaciones o procedimientos diagnósticos recientes, o la institucionalización habitual de los pacientes.

Se han descrito algunos índices de riesgo o modelos predictores de la probabilidad de IQ.

El índice de riesgo NNIS (*National Nosocomial Infections Surveillance*) (8) evalúa dicho riesgo teniendo en cuenta una puntuación específica basada en tres factores: grado de contaminación de la cirugía, índice de riesgo anestésico ASA (*American Society of Anesthesiologists*) (9) y tiempo operatorio.

Algunos estudios han detallado mayor riesgo de ISQ según algunos factores específicos. En una revisión sistemática basada en 57 estudios observacionales (10) se identificaron los siguientes factores de riesgo para la aparición de ISQ: índice de masa corporal (IMC) elevado, índice NNIS muy alto, mayor grado de contaminación de la cirugía, prolongación del tiempo operatorio y diabetes (oscilando el riesgo en presencia de este último factor entre 1 y 24 veces, según los diferentes estudios incluidos). La diabetes mellitus también se ha propuesto como factor de riesgo independiente a través de un metaanálisis basado en 14 estudios prospectivos (11).

De igual forma, se ha propuesto una relación entre el volumen de intervenciones realizadas por cada cirujano y el volumen de procedimientos de cada hospital, y el riesgo de ISQ, viéndose este incrementado de forma inversamente proporcional al volumen de intervenciones (12, 13).

En los últimos años, también se ha descrito el riesgo de infección nosocomial, y por tanto de ISQ, en aquellos pacientes previamente colonizados con bacterias multirresistentes (BMR). Este hecho ya se ha detallado en pacientes colonizados por Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) (14, 15).

1.1.3. Medidas en la prevención de infección de sitio quirúrgico

Actualmente existen unas recomendaciones internacionales para intentar reducir el riesgo de ISQ, siendo medidas con un mayor o menor grado de evidencia científica. La última actualización de estas recomendaciones tuvo lugar en 2018 en la reciente guía de la OMS para la prevención de ISQ (7), habiéndose adoptado también por CDC (16). Es por tanto deber de todo cirujano, y también del resto de profesionales sanitarios implicados, conocer y promover la aplicación de dichas medidas de prevención.

De manera global, se dividen las medidas de prevención en tres subgrupos que a su vez corresponden a tres periodos asociados al acto quirúrgico: pre-, intra- y postoperatorio. Deberá tenerse en cuenta que, de forma lógica, las medidas deben implementarse de forma global durante todo el periodo perioperatorio, no realizando una aplicación estricta de las recomendaciones en un único periodo que rodea al momento de la intervención. Las recomendaciones indicadas por la OMS se realizaron teniendo en cuenta la revisión de la evidencia científica disponible, utilizando el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (17).

INTRODUCCIÓN

Tabla 2. Medidas de prevención de ISQ en el preoperatorio.

PREOPERATORIO			
MEDIDA	RECOMENDACIÓN	GRADO	EVIDENCIA
Ducha preoperatoria	Se recomienda la ducha preoperatoria con jabón con/sin antiséptico.	Condicional	Moderada
	No recomendación acerca de baño con paños impregnados con clorhexidina.	NA	NA
Descolonización en portadores nasales de <i>Staphylococcus aureus</i>	Se recomienda la aplicación intranasal de mupirocina 2% con/sin combinación de ducha corporal con clorhexidina en pacientes portadores conocidos que sean sometidos a cirugía ortopédica o cardiorábrica.	Fuerte	Moderada
	Se sugiere el mismo tratamiento en pacientes que sean sometidos a otros tipos de cirugía.	Condicional	Moderada
Cribado de colonización de BLEE y profilaxis antibiótica	No recomendación (ausencia de evidencia).	NA	NA
Administración preoperatoria de profilaxis antibiótica	Se recomienda la administración del antibiótico previamente a la incisión quirúrgica (teniendo en cuenta la intervención para la indicación).	Fuerte	Baja
	Se recomienda la administración del antibiótico dentro de los 120 minutos previos a la incisión quirúrgica (teniendo en cuenta la vida media del antibiótico).	Fuerte	Moderada
Preparación mecánica de colon y administración de antibioterapia oral	Se sugiere la utilización de la preparación mecánica de colon preoperatoria combinada con antibioterapia oral para la reducción de la ISQ en adultos sometidos a cirugía colorrectal programada.	Condicional	Moderada
	Se recomienda la no utilización de la preparación de colon preoperatoria de forma aislada (no combinada con antibioterapia oral) con el	Fuerte	Moderada

INTRODUCCIÓN

	objetivo de reducir la ISQ en adultos sometidos a cirugía colorrectal programada.		
Retirada del vello	Se recomienda no retirar el vello en cualquier intervención quirúrgica, debiendo retirarse con maquinilla eléctrica si es absolutamente necesario. Se desaconseja siempre el afeitado, tanto en el pre- como en el intraoperatorio.	Fuerte	Moderada
Preparación del sitio quirúrgico	Se recomienda la preparación del sitio quirúrgico con soluciones antisépticas que incluyan clorhexidina alcohólica.	Fuerte	Baja a moderada
Protectores antisépticos del sitio quirúrgico	Se sugiere que los protectores antisépticos no deberían utilizarse adicionalmente tras la preparación antiséptica del sitio quirúrgico con el objetivo de reducir la ISQ.	Condicional	Muy baja
Lavado de manos	Se recomienda la preparación previa a la colocación de guantes estériles mediante lavado con jabón antiséptico y agua, o utilizando solución hidroalcohólica.	Fuerte	Moderada
Optimización del estado nutricional	Se sugiere considerar la administración de suplementos nutricionales por vía oral o enteral con el objetivo de prevenir la ISQ en pacientes sometidos a procedimientos mayores.	Condicional	Muy baja
Interrupción preoperatoria de tratamiento inmunosupresor	Se sugiere no interrumpir la terapia inmunosupresora previa con el objetivo de prevenir la ISQ.	Condicional	Muy baja

BLEE: beta-lactamasas de espectro extendido; ISQ: infección de sitio quirúrgico; NA: no aplicable.

En el periodo preoperatorio, la higiene correcta, la corrección del estado nutricional y el control de la glucemia perioperatoria (18, 19) son factores a tener en cuenta según la evidencia y las recomendaciones actuales (7). De igual forma, la abstinencia preoperatoria del hábito tabáquico debe recomendarse en todos los pacientes, habiéndose descrito esta medida como beneficiosa en la reducción de la tasa de ISQ (20). Se recomienda la ducha preoperatoria, evitando a ser posible la retirada del vello inmediatamente antes de la

INTRODUCCIÓN

intervención, debiendo preparar la zona de la incisión con soluciones antisépticas con clorhexidina (7).

Un punto importante es la administración preoperatoria de la profilaxis antibiótica. Dicha profilaxis únicamente deberá administrarse cuando tenga indicación con el objetivo de conseguir una concentración suficiente para tener un efecto bactericida en los tejidos en el momento de realizar la incisión quirúrgica. La profilaxis está indicada en procedimientos de cirugía limpia-contaminada o contaminada, no debiendo prolongarse en estos casos más allá del final de la intervención (16). Habitualmente se administra una única dosis preoperatoria, siendo controvertido actualmente la necesidad de repetir la dosis en el intraoperatorio. Si bien existe escasa evidencia al respecto, no objetivando diferencias significativas en este tema (21), las guías de práctica clínica recomiendan repetir la dosis en algunos casos: duración de la intervención superior a 3-4 horas o si excede la vida media del fármaco, hemorragia intraoperatoria mayor (a partir de 1500mL), quemaduras extensas (16). La redosificación deberá administrarse a intervalos de 1-2 veces la vida media del fármaco, empezando con la dosis preoperatoria.

Las guías actuales de la OMS recomiendan la administración de la profilaxis dentro de los 120 minutos previos a la incisión. Esta recomendación está basada en el análisis de la evidencia científica, que demuestra peores resultados con la administración anterior a los 120 minutos en comparación con la administración dentro de los 120 minutos previos. No se han conseguido detectar diferencias estadísticamente significativas a la hora de intentar establecer un intervalo óptimo concreto de tiempo de administración dentro de los 120 minutos (7). Por su parte, las últimas guías CDC no establecen recomendaciones concretas en cuanto al momento óptimo de administración preoperatoria de la profilaxis (16). Otras guías internacionales como las de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), recomiendan la administración dentro de los 60 minutos previos a la incisión (22).

Si bien dicha recomendación de la OMS es hacia la administración de la profilaxis dentro de los 120 minutos previos, deberán ser tenidos en cuenta ciertos aspectos como la vida media del antibiótico, la interacción con otros antibióticos o el perfil del paciente; a destacar los niveles de proteínas séricas o la insuficiencia renal (7).

En el periodo intraoperatorio será fundamental realizar una técnica quirúrgica correcta bajo unas estrictas condiciones de asepsia, debiendo seguir en este caso las recomendaciones generales de lavado antiséptico del paciente y también por parte del cirujano y resto de profesionales implicados en la intervención (7, 23). La técnica quirúrgica (24, 25) y otros factores del intraoperatorio pueden tener una importancia crucial en el riesgo de aparición de la IQ. De tal modo, debe optimizarse el estado del paciente en todo momento, siendo la normotermia, la oxigenoterapia adecuada o la normovolemia los objetivos a alcanzar (7).

Durante varios años la contaminación del ambiente en quirófano ha sido considerada un punto no tan importante como otros en relación a los factores contribuyentes a la ISQ. Sin embargo, la evidencia reciente muestra que un ambiente contaminado juega un papel esencial en la transmisión de microorganismos, debiendo cumplirse un protocolo estricto en este tema. El origen de la infección puede surgir a partir del ambiente (aire), o bien desde el instrumental utilizados (fómites) a través de su interacción con el paciente (7).

INTRODUCCIÓN

Es necesaria una adecuada ventilación mecánica para la prevención de la contaminación de la herida quirúrgica en relación a aire no filtrado del quirófano. Los sistemas de ventilación convencionales pasan aire hacia el quirófano con un flujo mixto o turbulento, tendiendo a homogeneizar en el ambiente el aire fresco, los aerosoles y las partículas. Los sistemas de ventilación turbulentos convencionales se utilizan en cualquier tipo de cirugía, utilizándose en cambio los sistemas con flujo laminar en entornos donde la contaminación ambiental debe evitarse de forma extrema, como en intervenciones con implantes ortopédicos. Así, el flujo laminar pasa el aire fresco de manera unidireccional a velocidad constante en líneas de flujo aproximadamente paralelas para conseguir la expulsión de aire, aerosoles y partículas. Las entradas de aire se localizan habitualmente junto al techo, estando junto al suelo las zonas de salida para favorecer el flujo en este sentido (7).

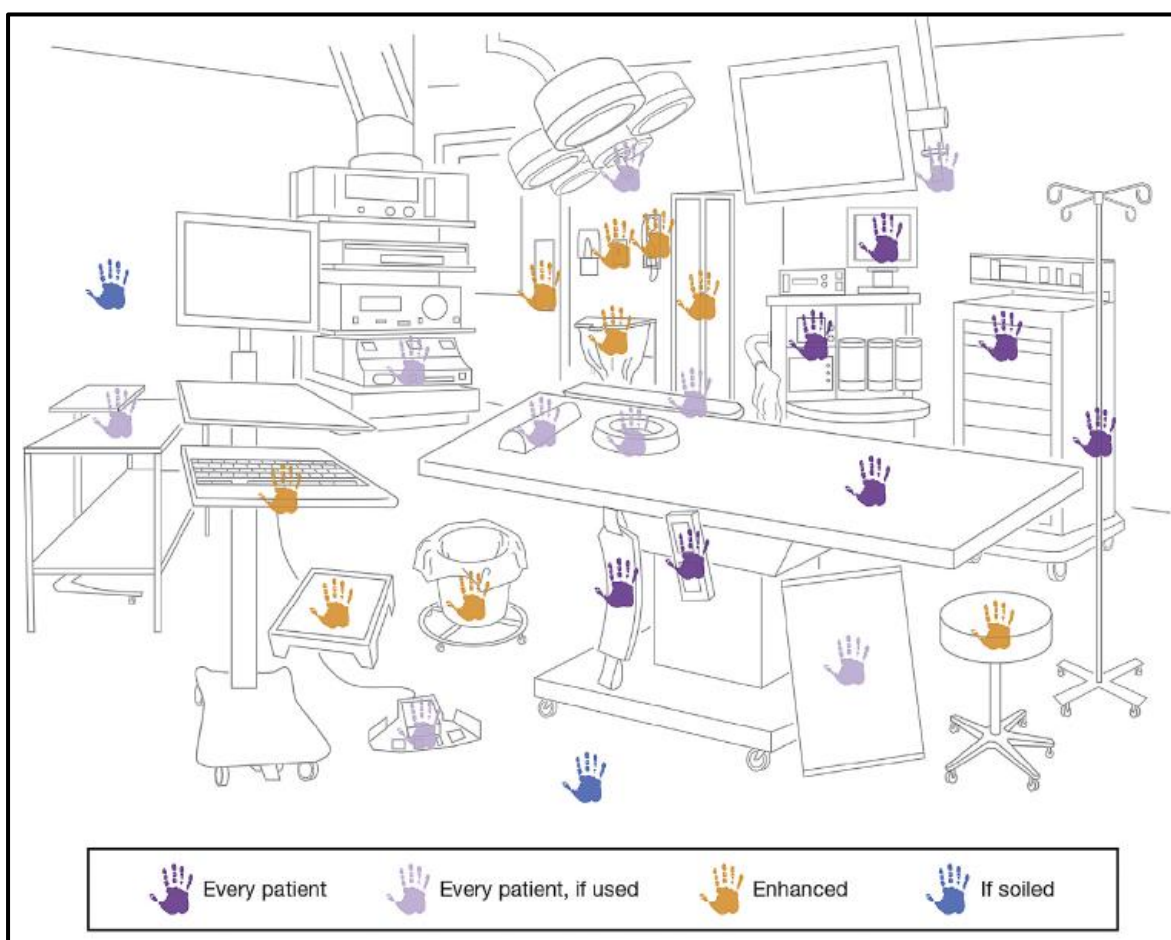


Fig. 1. Ejemplos de frecuencias de limpieza perioperatoria en quirófano (26).

La limpieza en quirófano también debe realizarse de forma estandarizada (26), siendo un primer paso esencial antes de cualquier procedimiento de desinfección para eliminar la suciedad, los desechos y otros materiales. Se utilizará una solución detergente neutra para una limpieza eficaz, eliminando la suciedad y también evitando la acumulación de biopelículas. La limpieza debe comenzar siempre desde las áreas menos sucias (sala de quirófano) hacia las zonas más contaminadas, y desde niveles más altos hacia los más bajos para que los residuos pueden caer al suelo y terminar su retirada al final del proceso

INTRODUCCIÓN

(27). Deberán evitarse aquellos métodos de limpieza que produzcan aerosoles o levantamiento de partículas como el barrido en seco o la pulverización. Tanto la descontaminación como la limpieza ambiental y de los instrumentos se llevarán a cabo de forma acorde a la utilización de los diferentes aparatos en cada intervención, y según la relación directa con el paciente tras su uso (Fig. 1) (26).

Se realizará una monitorización de muestras microbiológicas, realizando revisiones periódicas de la contaminación bacteriana y fúngica del aire. El umbral de bioseguridad en el aire de quirófano es de $< 0,1$ UFC hongos oportunistas/ m^3 y/o < 100 UFC bacterianas/ m^3 .

La descontaminación de los equipos se realizará en relación al riesgo de transmisión de microorganismos, riesgo que a su vez dependerá de la presencia de microorganismos (incluyendo tipo, cantidad y virulencia), procedimiento (invasivo o no invasivo) y zona del organismo donde se utilizará el equipo (7). Dicho riesgo fue establecido siguiendo las recomendaciones de Spaulding, estando basada la necesidad de desinfectar o esterilizar una superficie según el contacto con el paciente y la zona corporal concreta (28). De tal forma se definen tres niveles según el riesgo de transmisión de la infección:

- 1) Nivel alto o crítico: ruptura de piel o membrana mucosa con entrada en una cavidad corporal estéril. Precisa esterilización. Ejemplos: instrumental quirúrgico, prótesis, implantes.
- 2) Nivel intermedio o semicrítico: contacto con membrana mucosa o piel no íntegra. Precisa alto nivel de desinfección con calor o químicos. Ejemplos: equipo anestésico de intubación, endoscopios flexibles.
- 3) Nivel bajo o no-crítico: contacto con piel íntegra. Bajo nivel de desinfección (limpieza). Ejemplos: tensiómetros, superficie de camillas.

Tabla 3. Medidas de prevención de ISQ en el intraoperatorio.

INTRAOPERATORIO			
MEDIDA	RECOMENDACIÓN	GRADO	EVIDENCIA
Oxigenoterapia perioperatoria	Se sugiere el empleo de una fracción de oxígeno inspirado del 80% en el intraoperatorio, y si es posible en el periodo postoperatorio inmediato de 2 a 6 horas, en adultos sometidos a procedimientos bajo anestesia general con intubación orotraqueal.	Condicional	Moderada
Mantenimiento de la normotermia	Se sugiere la utilización de dispositivos de calentamiento alrededor del paciente en quirófano y durante el procedimiento quirúrgico.	Condicional	Moderada

INTRODUCCIÓN

Protocolos de control perioperatorio de la glucemia	Se sugiere el uso de protocolos de monitorización intensiva perioperatoria de la glucemia en pacientes diabéticos y no diabéticos.	Condicional	Baja
	No recomendación acerca del nivel óptimo de glucemia perioperatoria (ausencia de evidencia).	NA	NA
Mantenimiento de la normovolemia	Se sugiere el uso intraoperatorio de fluidoterapia guiada por objetivos.	Condicional	Baja
Batas y paños estériles	Se sugiere la utilización de paños y batas tanto estériles desechables de tela sin tejer, como tejidos reutilizables.	Condicional	Moderada a muy baja
	Se sugiere la no utilización de adhesivos plásticos desechables (con o sin propiedades antisépticas) sobre la zona de la incisión.	Condicional	Baja a muy baja
Dispositivos de protección de la herida quirúrgica	Se sugiere la utilización de dispositivos de protección en cirugía abdominal limpia-contaminada, contaminada y sucia.	Condicional	Muy baja
Guantes estériles	No recomendación acerca del empleo de doble guante, cambio de guantes durante la intervención y la utilización de un tipo específico de guantes estériles.	NA	NA
Cambio del instrumental	No recomendación acerca del cambio del instrumental en el momento del cierre de la herida quirúrgica (ausencia de evidencia).	NA	NA
Empleo de suturas impregnadas con antibiótico	Se sugiere la utilización de suturas impregnadas con triclosán independientemente del tipo de intervención, con el objetivo de prevenir la ISQ.	Condicional	Moderada

INTRODUCCIÓN

Irrigación de la herida quirúrgica	No recomendación a favor o en contra acerca de la irrigación con solución salina previa al cierre de la herida quirúrgica.	NA	NA
	Se sugiere considerar la irrigación de la herida quirúrgica con una solución acuosa de povidona yodada antes del cierre, especialmente en heridas limpias o limpia-contaminadas.	Condicional	Baja
	Se sugiere la no irrigación de la herida quirúrgica con antibiótico.	Condicional	Baja
Sistemas de ventilación con flujo laminar	Se sugiere la no utilización de sistemas de ventilación con flujo laminar en las intervenciones de artroplastia total.	Condicional	Baja a muy baja
	No recomendación acerca de los dispositivos de enfriamiento en quirófano o de la utilización de la ventilación natural como alternativa a la ventilación mecánica en relación a la ISQ.	NA	NA

ISQ: infección de sitio quirúrgico; NA: no aplicable.

Por último, en el periodo postoperatorio ha demostrado su utilidad el buen control glucémico, al igual que una nutrición adecuada, destacando el comienzo temprano de la alimentación enteral en los primeros días tras la intervención (7). El manejo aséptico de la herida quirúrgica también se considera esencial, debiendo realizar una higiene de manos adecuada ante cualquier manipulación de la herida. El concepto de “los cinco momentos para la higiene de manos” es hoy día un pilar básico de las recomendaciones indicadas por la OMS, y debe realizarse previamente a la exploración de cualquier paciente (23):

- 1- Antes del contacto con el paciente
- 2- Antes de realizar un procedimiento aséptico
- 3- Después de una exposición a fluidos corporales
- 4- Después del contacto con el paciente
- 5- Después del contacto con el entorno del paciente

INTRODUCCIÓN

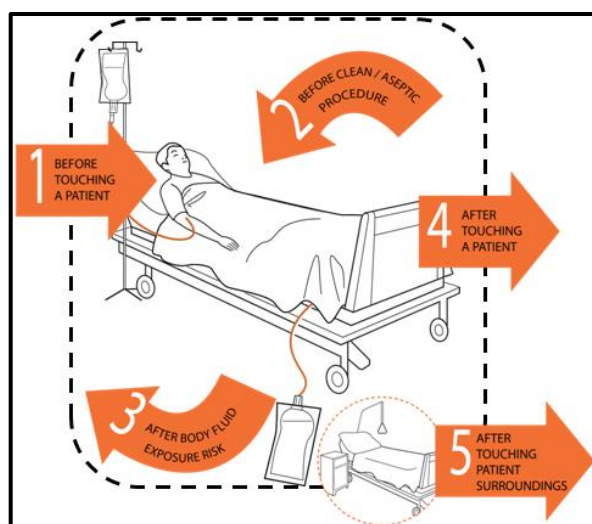


Fig. 2. “Los cinco momentos para la higiene de manos” (23).

Tabla 4. Medidas de prevención de ISQ en el postoperatorio.

POSTOPERATORIO			
MEDIDA	RECOMENDACIÓN	GRADO	EVIDENCIA
Profilaxis con terapia de presión negativa	Se sugiere el empleo de profilaxis con terapia de presión negativa en adultos con cierre primario de herida quirúrgica, en heridas de alto riesgo. Tener en cuenta los recursos del medio.	Condicional	Baja
Apósitos estériles	Se sugiere la no utilización de apósitos avanzados diferentes a los apósitos estériles estándar sobre heridas con cierre primario.	Condicional	Baja
Prolongación de la profilaxis antibiótica	Se recomienda no prolongar la profilaxis antibiótica con el objetivo de prevenir la ISQ tras la finalización de la intervención.	Fuerte	Moderada
Profilaxis antibiótica en presencia de drenaje y retirada de drenajes	Se sugiere no prolongar la profilaxis antibiótica preoperatoria en presencia de drenajes con el objetivo de prevenir la ISQ.	Condicional	Baja
	Se recomienda la retirada de drenajes de la herida según criterio clínico. No evidencia disponible para formular recomendación acerca del momento óptimo de retirada para prevenir la ISQ.	Condicional	Muy baja

ISQ: infección de sitio quirúrgico; NA: no aplicable.

INTRODUCCIÓN

Resulta fundamental que el personal sanitario, y particularmente el cirujano, esté concienciado con el problema de la infección nosocomial, y conozca y ponga en práctica todas estas medidas de prevención con el objetivo de alcanzar resultados significativos en la reducción de los porcentajes de ISQ (29, 30).

Finalmente, debemos mencionar algunos conceptos modernos que pueden resultar claves en la comprensión actual y futura de la patogénesis de la IQ. El enfoque pasa por considerar la influencia a nivel molecular de los cambios que se producen en el ambiente de la herida quirúrgica (31). Es conocido que existe un equilibrio entre el entorno local del huésped y la microbiota normal que lo habita, habiéndose postulado que las bacterias pueden desarrollar complejos mecanismos de detección de los cambios patológicos en el ambiente de la herida quirúrgica. De tal forma, las bacterias patógenas pueden así dar respuesta a los estímulos moleculares producidos en el entorno de la herida, expresando factores de mayor virulencia que superan a la respuesta inmunitaria fisiológica del huésped, produciéndose finalmente la ISQ (32, 33).

La existencia final de estos cambios en el proceso de curación normal es bastante compleja, y su comprensión y conocimiento se basa en algunos estudios de laboratorio que apoyan esta teoría, habiéndose postulado una posible relación con la fuga anastomótica (34). Esta explicación basada en las señales ambientales y su interacción con el microbioma podría dar significado a la existencia de ISQ en aquellos casos con nula cantidad de inóculo bacteriano en la herida quirúrgica tras la intervención, y a la no aparición de ISQ en pacientes con cultivo positivo sobre la herida quirúrgica al final del procedimiento (31). De tal forma, la expresión de señales estimuladoras en un entorno alterado podría favorecer la infección por bacterias lejanas mediante hiperestimulación y transporte al ambiente de dicha herida (35). La comprensión a nivel molecular de la patogénesis de la IQ podría servir para esclarecer el verdadero papel de las medidas de prevención de ISQ, y también para conocer mejor la posibilidad de infección por algunas BMR.

En relación a esta teoría, la cirugía mínimamente invasiva podría tener su papel protector en la aparición de la IQ en cuanto a que asocia menor agresión tisular y consecuentemente menor alteración del entorno local con menor liberación de factores moleculares (31, 36). De igual manera se ha asociado el uso de opioides como factor de riesgo de IQ, debido a su posible interacción con el microbioma (37). Si bien una adecuada oxigenación y perfusión tisular puede favorecer la cicatrización, el papel de la hiperoxigenación en la ISQ aún es controvertido, pudiendo así estar implicadas las bacterias mediante la regulación de especies de oxígeno reactivo (38).

1.1.4. Vigilancia y seguimiento de la infección quirúrgica

La vigilancia de la infección nosocomial es un punto clave de un programa de prevención y control de la infección. El objetivo de la vigilancia de la IQ es realizar una recogida de datos acerca de los porcentajes de ISQ, consiguiendo así una estimación de la magnitud del problema. Los datos deben analizarse e investigar la tendencia temporal, con un análisis crítico de los resultados obtenidos. Finalmente deberá servir de guía para identificar posibles puntos de mejora y evaluar la efectividad de los cambios introducidos.

INTRODUCCIÓN

En esta área, la retroalimentación entre facultativos, y entre los directores del programa de vigilancia y los facultativos se considera especialmente relevante.

Para conseguir obtener unos porcentajes de ISQ en cada centro, en primer lugar, debe tenerse claro la manera de evaluar clínicamente la IQ en los pacientes. Se han propuesto multitud de definiciones de ISQ, si bien sólo algunas incluyen una terminología estándar definida en grupos multidisciplinarios (7). Las definiciones más utilizadas se basan en los protocolos CDC (2, 4). Los resultados deberán comunicarse al personal sanitario, de forma escrita y también en reuniones interdepartamentales o a través de sesiones clínicas u hospitalarias, dando a conocer así de forma global el grado de cumplimiento de las medidas de control de IQ. El conocimiento de las tasas de IQ por el personal sanitario ha demostrado incidir en la reducción de estos porcentajes a través del cumplimiento de las recomendaciones básicas de prevención. Si además se consigue identificar puntos de cambio y llevar a cabo una optimización continuada de los protocolos de seguimiento, el margen de mejora puede ser muy amplio. El impacto positivo de la vigilancia de la infección nosocomial fue publicado poniendo de relieve la eficacia de un programa de control llevado a cabo en Estados Unidos entre 1970 y 1976 (39), habiéndose extendido posteriormente a numerosos países a nivel internacional (7), y consiguiendo un descenso variable de la tasa de ISQ de entre el 3% y el 69%. Los protocolos de vigilancia de la ISQ también se han incorporado en las guías de cirugía segura de la OMS (40).

Un aspecto clave de la vigilancia de la IQ es el seguimiento tras el alta hospitalaria. Se estima que un porcentaje significativo de la ISQ se detecta en el periodo que sigue al alta, y varía según las definiciones y los diferentes protocolos, oscilando notablemente entre el 13% y el 71% (41). La contribución a este hecho está relacionada probablemente con la evolución en las últimas décadas hacia el alta hospitalaria más precoz, siendo por tanto el seguimiento posterior un punto esencial actualmente.

En España está en funcionamiento un programa nacional de vigilancia prospectiva de la infección nosocomial, es el programa de Indicadores Clínicos de Mejora Continua de la Calidad (INCLIMECC) (42, 43). A través de este programa, de inicio en 1997, se realiza una recogida de la incidencia de ISQ según las definiciones estándar CDC. Entre 1997 y 2012 se incluyeron un total de 370.015 pacientes procedentes de 64 hospitales, aportando datos de relevancia como la administración inadecuada de la profilaxis antibiótica preoperatoria en un 27% de casos (57% debido a una duración incorrecta). La utilidad de este sistema de vigilancia radica en la posibilidad de evaluar la implementación y cumplimiento reales de las medidas de prevención de IQ, realizándose por un personal entrenado y proporcionando unos índices de calidad.

El sistema de vigilancia del Hospital Universitario de la Princesa (HULP) se realiza por una unidad específica de trabajo (Unidad de Vigilancia Epidemiológica) en el servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. El registro de los datos se realiza de forma prospectiva siguiendo las directrices del grupo nacional INCLIMECC, emitiéndose informes semestrales. Los pacientes ingresados en el servicio de Cirugía General y Digestivo (CGD) que forman parte del registro del programa de vigilancia son aquellos pacientes con ingreso superior a las 24 horas. La recogida de datos clínicos se realiza mediante la revisión del historial clínico de los pacientes, y se incluyen indicadores de gestión como la estancia

hospitalaria, indicadores de proceso (profilaxis antibiótica, preparación preoperatoria del paciente) y de resultado (tasa de reintervenciones, tasa de reingreso, mortalidad, incidencias de ISQ). El objetivo es conocer las tasas reales de IQ en el centro y con ello comunicar los indicadores de forma periódica a los profesionales sanitarios implicados, y también darlos a conocer en el registro nacional.

1.2. Enterobacterias resistentes a antibióticos

Los microorganismos más frecuentemente implicados en la IQ son los que se encuentran en el ambiente del quirófano (el equipo no estéril, aire, etc.), la piel periincisional o fuentes internas del propio paciente (tracto gastrointestinal, aparato genitourinario, orofaringe). Generalmente se trata de bacterias grampositivas (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) y gramnegativas (enterobacterias, sobre todo *E. coli*). No es infrecuente encontrar microorganismos anaerobios, e incluso también oportunistas en el ambiente de la IQ (44).

La creciente aparición de resistencias en los microorganismos conduce progresivamente a una disminución en el abanico de armas terapéuticas, con un descenso en la efectividad de incluso los antibióticos más potentes. Una de las principales razones es sin duda el uso indiscriminado de antibióticos, principalmente antibióticos de amplio espectro que traen consigo un número cada vez mayor de cepas resistentes o BMR (45). Ya se han descrito incluso casos de BMR que son resistentes a todos los antibióticos disponibles, también en el ambiente comunitario, sin opciones terapéuticas viables (46). Tal incremento progresivo en las resistencias y la ausencia del desarrollo de nuevos agentes ha conducido irremediablemente a una reducción en las opciones de tratamiento de las infecciones asociadas a BMR, que a su vez cada vez incluyen nuevos y mejorados mecanismos de resistencia (47, 48). Inicialmente las bacterias grampositivas resistentes como *Staphylococcus Aureus* Meticilin Resistente (SAMR) fueron la base de un elevado número de estudios, desarrollándose antibióticos más eficaces y potentes para combatirlos, utilizados actualmente. En la actualidad, el problema son sobre todo las bacterias gramnegativas, con mecanismos de resistencia más avanzados identificados a lo largo de los últimos años, llegando en última instancia a las EPC (48).

La familia de enterobacterias (*Enterobacteriaceae*) (49) incluye múltiples especies de microorganismos que son bacilos gramnegativos (BGN), siendo algunos patógenos en el ser humano. Son microorganismos anaerobios facultativos, no formadores de esporas. Pueden encontrarse de forma amplia, en el suelo, agua, plantas, intestino de animales y en el ser humano; pudiendo ser móviles e incorporar flagelos. También se caracterizan por ser fermentadores de glucosa, siendo microorganismos catalasa-positivos y oxidasa negativos. Especies de *Shigella* spp., *Salmonella* spp, o *Yersinia* spp., se consideran microorganismos patógenos del ser humano; sin embargo, otras enterobacterias conviven habitualmente en el intestino conformando la microbiota normal (*Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Morganella*, etc). Estas enterobacterias que conforman la microbiota pueden ocasionalmente ser patógenas en el huésped, dependiendo de factores predisponentes. Existen factores locales que incluyen el aumento de permeabilidad de las barreras del organismo, con alteración a nivel cutáneo o de las

INTRODUCCIÓN

mucosas, alteración por materiales protésicos o procedimientos invasivos, etc. Por otro lado, la alteración del sistema inmunitario bien por patologías agudas o crónicas puede conllevar un mayor riesgo de patogenicidad de dichos microorganismos.

En la cadena epidemiológica de la transmisión de la infección, tendremos que considerar seis factores intercurrentes: microorganismo o agente causal específico, reservorio (paciente, animales, ambiente), puerta de salida, mecanismo de transmisión (contacto), puerta de entrada y susceptibilidad del huésped.

1.2.1. Mecanismos de resistencia de enterobacterias

La resistencia a antibióticos suele aparecer habitualmente en el margen de unos pocos años tras la introducción de un nuevo agente terapéutico. Esta resistencia estará relacionada fundamentalmente con la presión antibiótica y la adaptación propias de las bacterias, si bien habrá que tener en mente que la práctica mayoría de los antibióticos modernos incluyen directa o indirectamente productos bacterianos en su estructura (50). Para mitigar este posible problema, aquellos mecanismos de resistencia preexistentes podrían ser identificados en las bacterias específicas antes de la introducción del nuevo antibiótico (51). El ADN (ácido desoxirribonucleico) bacteriano presente en el intestino humano incluye una codificación para proteínas que son similares a importantes enzimas de resistencia, y además genes que se asemejan a modernos genes de resistencia cuyo origen data de millones de años atrás (51, 52). Con toda esta información podemos imaginar una capacidad casi ilimitada del microbioma para generar resistencias a cualquier antibiótico, ya presentes tiempo atrás.

Teniendo en cuenta la línea temporal evolutiva, la introducción sucesiva de cada nuevo agente se ha seguido rápidamente de la adaptación con un cambio y la consecuente aparición de resistencia (Fig. 3) (51). Si bien los esfuerzos para combatir dichas resistencias se centran habitualmente en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, existen datos para pensar que las resistencias puedan surgir independientemente de la potencia de los nuevos antibióticos o de la propia naturaleza, habiéndose postulado nuevas vías de investigación con el objetivo de atacar puntos clave en la evolución de la generación de resistencias (53, 54).

INTRODUCCIÓN

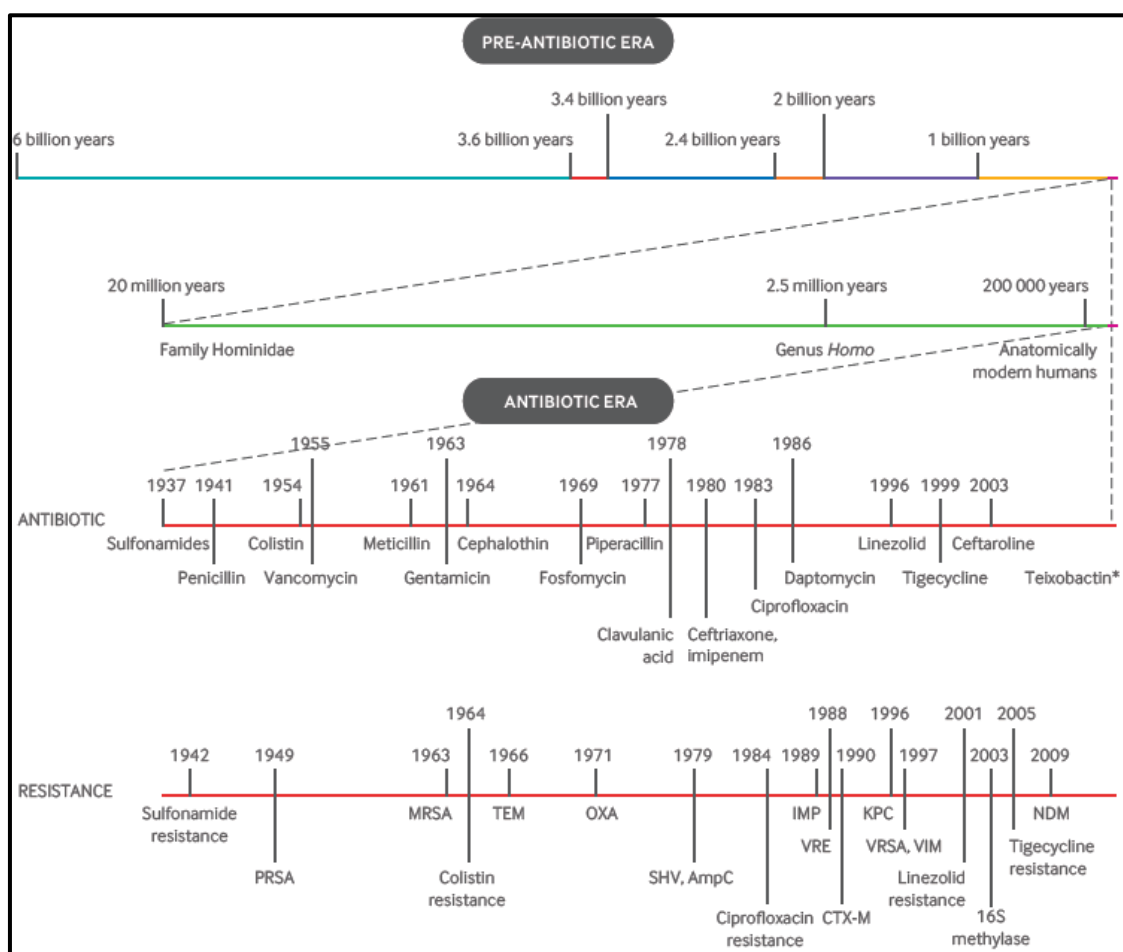


Fig. 3. Evolución del desarrollo de antibióticos y de las resistencias antimicrobianas (53).

Las estrategias de resistencia bacteriana se establecen fundamentalmente mediante los siguientes mecanismos: disminución de permeabilidad de membrana y/o expulsión activa, modificación del antibiótico o modificación a nivel del sitio diana (Fig. 4) (55).

INTRODUCCIÓN

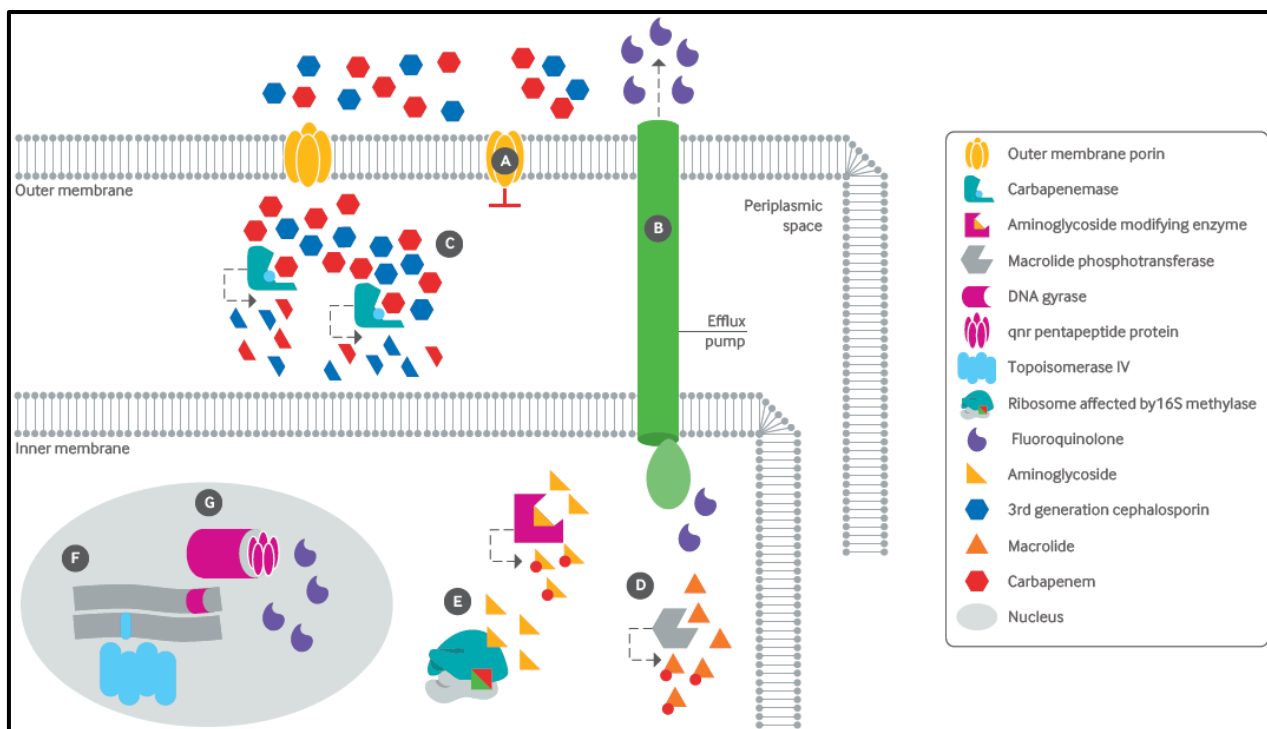


Fig. 4. Mecanismos de resistencia de las enterobacterias (53). A: alteraciones o déficit de porinas de membrana (disminución de permeabilidad), B: bombas de expulsión (transporte activo en dirección extracelular), C: hidrólisis de beta-lactámicos por enzimas beta-lactamasas en el espacio periplásmico, D: alteración intracelular de antibióticos (fosfotransferasas), E: modificación del sitio diana (metilasas que inhiben la unión directa al sitio de acción de aminoglucósidos), F: mutación genética (mutación en ADN girasa y topoisomerasa IV conduce a ineficacia de fluoroquinolonas), G: unión a sitio diana por mimetismo (unión de pentapéptido qnr a ADN girasa impide correcta unión de fluoroquinolonas).

Si bien las bacterias grampositivas se caracterizan por una pared celular simple rica en peptidoglicano, las bacterias gramnegativas incluyen una envoltura mucho más compleja. A nivel de la membrana celular de las enterobacterias, la alteración de porinas o su pérdida conduce a una importante protección frente a antibióticos beta-lactámicos. Las bombas de expulsión transmembrana tienen su papel en la protección frente a fármacos que actúan a nivel intracelular (aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas o macrólidos), no actuando en cambio frente a beta-lactámicos debido a la actuación de estos fármacos en el espacio periplásmico (56). Es por tanto previsible que aquellas enterobacterias con mejor capacidad para la supervivencia en el ambiente quirúrgico o en drenajes, sean aquellas con permeabilidad de membrana reducida y sistemas de expulsión activa, proporcionando fenotipos de resistencia más potentes (57).

El genoma bacteriano se puede dividir en una parte base que es el ADN estructural (o ADN cromosómico), y una parte variable o flexible (puede llegar hasta el 30% en algunas especies) que puede ser transferible. Las mutaciones intrínsecas de genes cromosómicos de ADN bacteriano conducirán a un cambio en el fenotipo de dicha bacteria, y si el cambio favorece la supervivencia debido a una mejora frente a un antibiótico, la resistencia puede seleccionarse y prevalecer. Un mecanismo intrínseco de modificación de antibióticos es la

INTRODUCCIÓN

generación de enzimas que hidrolizan penicilinas, codificadas en ADN cromosómico, son las beta-lactamasas AmpC (57). Dichas enzimas poseen características estructurales similares a enzimas transpeptidasas (PBP's: *penicillin-binding proteins*) que participan en la síntesis de la pared bacteriana. Las enzimas AmpC cromosómicas aparecen bajo la exposición a beta-lactámicos, como cefalosporinas o aztreonam.

Por otra parte, se encuentran los mecanismos adquiridos de generación de resistencias, mediante la adquisición de elementos móviles o plasmídicos. Esta es la vía más frecuente de aparición de resistencias, también denominada transferencia horizontal (53). Mediante esta vía flexible puede transferirse un rango de genes muy amplio, siendo fácil el intercambio entre diferentes especies (58). El tipo de transferencia de genes dependerá entonces del tipo de hábitat de las bacterias y de su forma de vida, siendo más común este tipo de transmisión de ADN en bacterias que habitan en el tracto digestivo, que en bacterias que habitan en ambiente marino como *V. cholerae* (transducción con bacteriófagos) (59). Los genes de resistencia están disponibles para transferencia móvil tras mecanismos de replicación de pequeña cantidad de material genético, incluyendo transposones, integrones y secuencias de inserción. La transmisión de estos paquetes de genes dependerá de la posibilidad de paso mediante un vehículo óptimo, en este caso los plásmidos, y del éxito final de la inserción en la bacteria huésped. Esta transferencia modulada es clave para que finalmente un gen de resistencia pueda tener una transmisión eficaz (60-62), existiendo de tal manera un “cuello de botella” en la finalización de esta transferencia, donde relativamente sólo una pequeña parte de genes podrán ser finalmente adquiridos y transmitidos en las enterobacterias. Por tanto, algunos genes de resistencia podrán tener una transmisión global, mientras que otros nunca llegarán a tener relevancia en el escenario clínico (61). Conociéndose entonces la posibilidad de movilidad de información genética y el traspaso entre especies comunes, debemos tener en cuenta que enterobacterias como *E. coli* y *K. pneumoniae* pueden transferirse genes de resistencia a carbapenémicos que a su vez luego son los responsables de algunos brotes de BMR en ciertos países (63, 64), siendo este fenotipo de resistencia ostensiblemente más frecuente en *K. pneumoniae* (65). Por otro lado, la introducción de una secuencia alterada inicial de ADN en el genoma puede dar lugar a una acumulación de genes de resistencia tras la primera inserción, actuando así como un elemento promotor que facilita después la aparición de diferentes regiones de multiresistencia en los elementos plasmídicos. Estas regiones incluyen a su vez resistencias pluripotenciales, permitiéndose la adquisición de resistencias a varios fármacos tras la exposición a un único antibiótico (66). Esta gran plasticidad para el intercambio genético del genoma “accesorio” de las enterobacterias hace que el potencial de cambio y adquisición de nuevas resistencias sea enorme, sobre todo dentro del microbioma de ambientes como el tracto digestivo del ser humano. La información genética accesoria o flexible puede llegar a comprender hasta el 10% del genoma total en algunas especies como *E. coli* (67).

De tal forma, existirá una auténtica ecología de la resistencia antibiótica, según el ambiente por el que esté condicionada la probabilidad de aparición y de transmisión de las resistencias. Si bien la presión antibiótica es un factor fundamental en la aparición de nuevas resistencias, se ha descrito también que las bacterias resistentes permanecen en el microbioma de aquellas zonas con mayores tasas de resistencia (portadores asintomáticos). Así, al pasar de áreas geográficas de alta a baja prevalencia de BMR,

INTRODUCCIÓN

podría producirse un recambio en los portadores, siendo las BMR sustituidas progresivamente por bacterias sensibles (68-70).

Tendremos que conocer además que, según la forma de vida, aquellos organismos que habitan en ambientes tóxicos o hiperosmolares presentarán mecanismos de resistencia basados en la restricción de la entrada de antibióticos y bombas de expulsión; existiendo una transferencia génica mucho más compleja y encadenada entre enterobacterias que habitan en ambientes menos nocivos como el intestino humano (60-62).

1.2.2. Resistencia mediada por beta-lactamasas

Dentro de los mecanismos de resistencia, es importante conocer aquellos que confieren resistencia frente a antibióticos beta-lactámicos. Este grupo de fármacos se caracteriza por incluir en su estructura un anillo beta-lactámico, el cual les proporciona la propiedad de inhibir a las PBP's bacterianas (71). Si bien existen diferentes formas ya descritas como alteraciones de la permeabilidad, bombas de expulsión activa, o modificación del sitio diana, la producción de enzimas beta-lactamasas es el mecanismo principal de resistencia de las enterobacterias frente a este grupo de antibióticos (72, 73).

Las beta-lactamasas actúan mediante la unión al anillo beta-lactámico, produciendo la hidrólisis de la unión amida y finalmente la ruptura del anillo y desactivación de las propiedades del fármaco. La relevancia clínica de las primeras beta-lactamasas data de pocos años tras el descubrimiento de la penicilina. En 1963 se aisló en *E. coli* una enzima resistente a aminopenicilinas, TEM-1, siendo una de las precursoras ya que más del 60% de enterobacterias pueden llegar a producir esta enzima (74). La administración de combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas supuso la primera solución al problema inicial de resistencias en los años 80, además de la prescripción de cefalosporinas de amplio espectro. Pero tras la progresiva nueva introducción de antibióticos con cada vez más amplio espectro y mayor potencia, fueron surgiendo nuevas formas de resistencia, identificándose ya desde temprano BMR (73, 75). Si bien existen numerosos subgrupos descritos de beta-lactamasas, la multirresistencia en las enterobacterias se relaciona sobre todo con la adquisición de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), AmpC y carbapenemasas (72).

Las beta-lactamasas AmpC son enzimas resistentes a combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas, incluyendo penicilinas, cefalosporinas de segunda y tercera generación y monobactámicos. Existen enterobacterias que pueden incluir la sobreexpresión de AmpC cromosómica, bien inducida por beta-lactámicos, o de forma constitutiva. Si el gen *bla*_{AmpC} se expresa a altos niveles puede conducir a una hiperproducción de AmpC. Por otro lado, hay enterobacterias con transmisión plasmídica de AmpC, que puede conducir al intercambio rápido de resistencias e incluir un riesgo aún mayor de multirresistencia (76, 77).

Las BLEE son enzimas con la capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de cualquier generación y monobactámicos, no así carbapenémicos. Pueden ser inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas como ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam (78). El

INTRODUCCIÓN

problema surgió en los años 80 con la aparición de resistencias a partir de genes de beta-lactamasas plasmídicas clásicas (TEM), pudiendo desarrollar mayor capacidad para la hidrólisis de beta-lactámicos cada vez con mayor complejidad y frente a mayor número de fármacos. *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron dos de las especies con mayor transmisibilidad inicial y mayor resistencia descrita. La codificación de las BLEE se produce a través de genes móviles, radicando así la importancia de su potencial transmisibilidad plasmídica en la necesidad de realizar cribado sobre todo en ciertas poblaciones dentro del ámbito hospitalario (72, 78). Además, las BLEE suelen presentarse en enterobacterias que incluyen otros mecanismos de resistencia a otros antibióticos, hecho que aún puede hacer más fácil la transmisibilidad debido a la mayor capacidad de supervivencia del microorganismo (co-resistencia) (79). A lo largo de las últimas dos décadas se ha declarado un incremento progresivo en la aparición de nuevas variantes de BLEE y en su diseminación a nivel mundial, siendo un problema aún latente, como en numerosos países de Europa (80, 81).

Las beta-lactamasas pueden dividirse de acuerdo a dos clasificaciones principales propuestas (Tabla 5).

1) Clasificación funcional. Tiene en cuenta sustrato (hidrólisis de determinada clase de beta-lactámico) e inhibidor de beta-lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam), agrupando las enzimas con una correlación fenotípica. Fue propuesta inicialmente por Bush en 1989 (82), publicándose en 1995 (83) la clasificación expandida finalmente aceptada (Bush-Jacoby-Medeiros). Esta última fue de nuevo actualizada en 2010 (84) tras añadirse nuevos subgrupos de enzimas.

- Grupo 1 o cefalosporinasas. Corresponde a la clasificación molecular tipo C. No son inhibidas por ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam. Tienen codificación cromosómica principalmente, pudiendo algunas ser codificadas en plásmidos. Incluyen alta afinidad por aztreonam. En muchas especies (*C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*) se puede inducir la expresión de AmpC. Algunas pocas especies pueden incluir la posibilidad de ser inhibidas por ácido clavulánico o tazobactam.
- Grupo 2 o serín-beta-lactamasas. Incluye las clases moleculares A y D. Grupo heterogéneo y con diferencia el más amplio, debido sobre todo al gran incremento en la identificación de enzimas BLEE durante las últimas décadas (Fig. 5). Este grupo de penicilinasas incluye diferentes subgrupos según la propiedad de hidrolizar distintos sustratos y la acción de los inhibidores sobre las enzimas. Por ejemplo, el subgrupo 2be incluye BLEE, amplia clase de enzimas con origen evolutivo diferente, sensibles a ácido clavulánico. Otras enzimas BLEE también pueden encontrarse en los subgrupos 2d, 2de y 2e. El subgrupo 2df tiene la propiedad de hidrolizar carbapenémicos, son enzimas OXA, generalmente no sensibles a ácido clavulánico. El subgrupo 2f también aglutina carbapenemasas, pudiendo ser inhibidas mejor por tazobactam que por clavulánico, y siendo preocupantes las enzimas codificadas por plásmidos como GES o KPC (responsables estas de alarmantes brotes de infecciones por BMR a nivel mundial).
- Grupo 3 o metalo-beta-lactamasas (MBL). Corresponde a la clasificación molecular tipo B. Son enzimas únicas a nivel estructural y funcional, requiriendo un ion de zinc

INTRODUCCIÓN

en su parte activa; no siendo infrecuente el aislamiento en combinación con otras beta-lactamasas. Tienen la propiedad de hidrolizar carbapenémicos (fueron las primeras beta-lactamasas identificadas con propiedad carbapenemasa) y otros beta-lactámicos, excepto monobactámicos. Pueden ser codificadas tanto a nivel cromosómico como en elementos transmisibles móviles. No pueden ser inhibidas por ácido clavulánico ni tazobactam, y sí por quelantes como EDTA. El subgrupo 3a es el más amplio e incluye carbapenemasas con codificación en elementos móviles, como IMP o VIM, hidrolizando también penicilinas y cefalosporinas. El subgrupo 3b, con codificación cromosómica fundamentalmente, se caracteriza por la propiedad preferencial de hidrolizar carbapenémicos frente a otros beta-lactámicos.

- Grupo 4: este grupo incluido en la clasificación funcional de 1995 ha sido omitido en la última actualización. Se consideraban no sensibles a ácido clavulánico. Debido a su caracterización compleja este grupo ha sido excluido, considerándose que estas enzimas deberían ser incluidas en otros grupos cuando exista mayor información disponible.

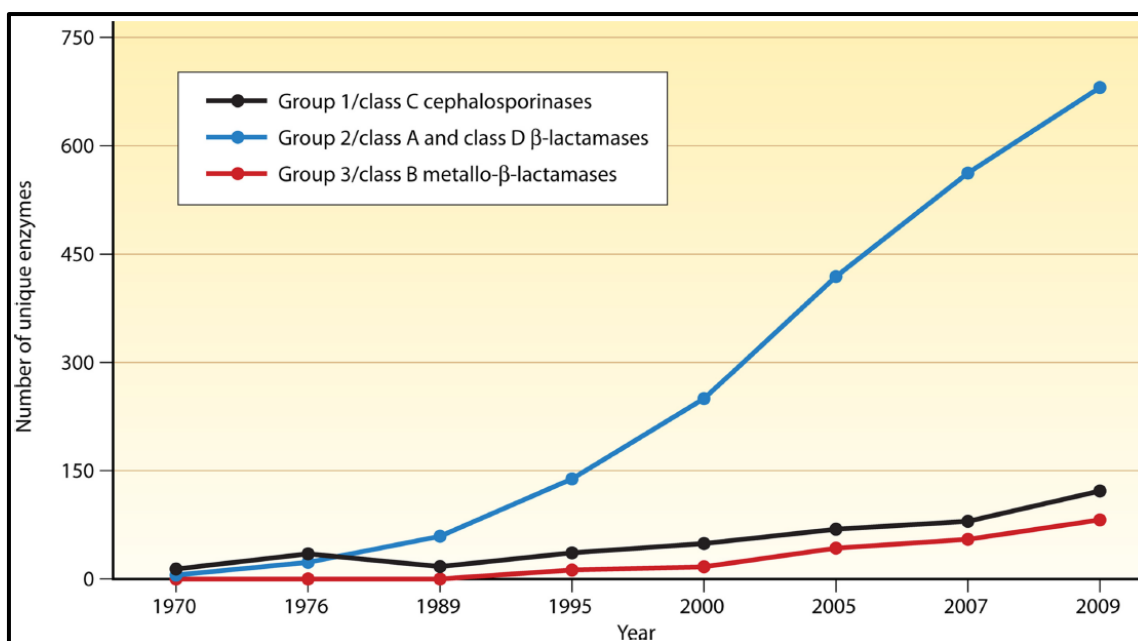


Fig. 5. Evolución temporal de la aparición de beta-lactamasas (84).

2) Clasificación molecular. La clasificación de Ambler (85) está basada en las secuencias de aminoácidos que compone cada enzima, incluyendo 4 grupos: A, B, C y D. Las beta-lactamasas incluidas en las clases A, C y D utilizan una serina en el sitio activo para la hidrólisis de beta-lactámicos, mientras que las enzimas de clase B (MBL) requieren iones divalentes de zinc.

INTRODUCCIÓN

Tabla 5. Clasificación de beta-lactamasas con equivalencias entre las dos clasificaciones principales (84).

Grupo funcional	Clase molecular	Sustrato preferente	Inhibidor	Enzimas representativas
1	C	Cef		AmpC, CMY-2, ACT-1
1e	C	Cef		GC1, CMY-37
2a	A	Pen	Clav / taz	PC1
2b	A	Pen, cef 1 ^a	Clav / taz	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Pen, cef 1 ^a -2 ^a -3 ^a , mon	Clav / taz	TEM-3, SHV-2
2br	A	Pen		TEM-30, SHV-10
2ber	A	Pen, cef 1 ^a -2 ^a -3 ^a , mon		TEM-50
2c	A	Carbenicilina	Clav / taz	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Carbenicilina, cef 4 ^a	Clav / taz	RTG-4
2d	D	Cloxacilina	NaCl	OXA-1, OXA-10
2de	D	Cloxacilina, cef 1 ^a -2 ^a -3 ^a		OXA-11, OXA-15
2df	D	Cloxacilina, carbap		OXA-23, OXA-48
2e	A	Cef 1 ^a -2 ^a -3 ^a	Clav / taz	CepA
2f	A	Carbap, cef	Taz	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B1	Carbap	EDTA	IMP-1, VIM-1, CcrA
	B3			L1, CAU-1, GOB-1
3B	B2	Carbap	EDTA	CphA, Sfh-1
Desc.				

Clav: ácido clavulánico; carbap: carbapenémicos; cef: cefalosporinas; desc: desconocido; mon: monobactámicos; pen: penicilinas; taz: tazobactam.

1.2.3. Enterobacterias productoras de carbapenemasas

1.2.3.1. Origen y subtipos

Las carbapenemasas son enzimas que tienen la propiedad de hidrolizar la mayoría de antibióticos beta-lactámicos, incluyendo los carbapenémicos, proporcionando gran resistencia a este grupo de antibióticos (47). Es importante distinguir entre aquellas

INTRODUCCIÓN

enterobacterias resistentes a carbapenémicos, con concentración mínima inhibitoria (CMI) no susceptible (siendo la CMI la concentración de antibiótico más baja a la cual se inhibe el crecimiento bacteriano en condiciones óptimas *in vitro*); y EPC, que expresan una carbapenemasa propia que puede producir la hidrólisis de un carbapenémico (53).

Por su amplio espectro de acción, se considera a las carbapenemasas como una familia de beta-lactamasas con gran potencial inhibitor. Tienen la propiedad de reconocer como sustrato a prácticamente todos los antibióticos beta-lactámicos hidrolizables, y además muchas de estas enzimas no pueden ser inactivadas por los inhibidores de beta-lactamasas (86).

Hasta los años 90, las carbapenemasas identificadas se habían descrito como beta-lactamasas con codificación cromosómica en especies concretas, con unas características bien definidas. Sin embargo, con la identificación de algunas enzimas con codificación plasmídica (IMP-1 en *P. aeruginosa* o KPC-1 en *K. pneumoniae*) (87, 88), cambiaron los patrones de diseminación conocidos. Fue a partir de entonces cuando tuvo lugar el inicio de un problema global debido a la diseminación clonal entre diferentes especies, llegando a ser un asunto de prioridad a nivel mundial actualmente (47, 86). Debido por tanto a su gran potencial de acción, las EPC identificadas pueden ser en muchas ocasiones bacterias extremadamente resistentes o *extensively drug-resistant* (XDR, con susceptibilidad para antibióticos de únicamente una o dos categorías) o incluso panresistentes o *pan-drug-resistant* (PDR, no siendo susceptibles a ningún antibiótico disponible) (89).

Las primeras carbapenemasas fueron identificadas procedentes de cepas de *Bacillus cereus* y *Bacillus anthracis*, bacterias grampositivas con carbapenemasas cromosómicas que les proporcionarían protección frente a amenazas externas a la pared celular (90, 91). Una vez que los genes de estas bacterias se asociaron con elementos móviles, pudiendo ser transmitidas en el interior de plásmidos o integrones, el intercambio tuvo lugar de forma más compleja y veloz (86).

Desde un punto de vista genético, estas enzimas poseen unas características similares a otras beta-lactamasas de la misma clase molecular, teniendo así una actividad carbapenemasa variable. Teniendo en cuenta la clasificación funcional de las beta-lactamasas (84), según el perfil de sustrato preferencial e inhibidor las carbapenemasas incluidas son enzimas de los grupos 2df, 2f y 3. Según la clasificación molecular basada en la estructura enzimática (85, 86), las carbapenemasas son enzimas incluidas en las clases A, B y D (Tabla 6).

1) Carbapenemasas de clase A. Son enzimas que requieren una serina en el sitio activo para el mecanismo de hidrólisis. Tienen la propiedad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y aztreonam; siendo sensibles a inhibidores como clavulánico y tazobactam (86). Existen cinco grupos principales dentro de las carbapenemasas de clase A: SME, IMI, NMC-A, GES y KPC.

- SME, IMI, NMC-A. Corresponden a carbapenemasas con codificación cromosómica, habiéndose identificado más precozmente, siendo SME-1 la primera en *S. marcescens* en 1982 (*Serratia marcescens enzyme*) (86). Las enzimas IMI y NMC-A fueron identificadas posteriormente en cepas de *E. cloacae*, habiéndose

INTRODUCCIÓN

detectado ya algún brote aislado causado por IMI con diseminación plasmídica en ciertos países (92).

- GES. Las carbapenemasas *Guiana Extended-Spectrum beta-lactamase enzymes* (GES) se descubrieron en el año 2000, con la identificación de la beta-lactamasa GES-1 en *K. pneumoniae* (93). Si bien inicialmente se describieron como beta-lactamasas por su amplio espectro de actividad, algunas variantes tienen actividad carbapenemasa, como GES-4, GES-5 y GES-6 (92). Los genes *bla*_{GES} que codifican esta familia de enzimas están localizados típicamente en integrones o plásmidos.
- KPC. Las enzimas KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) se encuentran predominantemente en cepas de *K. pneumoniae*, si bien también puede encontrarse en diferentes especies: *E. coli*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *Pseudomonas* spp. y *Citrobacter* spp (92). Al inicio, KPC-1 fue identificada en cepas de *K. pneumoniae* en Carolina del Norte en 1996 (88), apareciendo algunos brotes posteriormente (KPC-2, KPC-3) a lo largo de la costa este estadounidense entre los años 2000 y 2004 (94). Posteriormente apareció una diseminación mundial de EPC con enzimas KPC, existiendo actualmente más de 20 variantes, de las cuales KPC-2 y KPC-3 siguen siendo las más prevalentes. Las enzimas KPC son las carbapenemasas de clase A menos susceptibles a inhibidores como ácido clavulánico, incluyendo además un potencial de diseminación más alto debido a la presencia de transposones que contienen genes *bla*_{KPC} en plásmidos transferibles (95). También pueden asociar a su vez genes de otras beta-lactamasas con codificación plasmídica o incluir resistencias a diferentes antibióticos no beta-lactámicos (aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas). De tal forma, algunas bacterias pueden convertirse así en XDR o PDR. Por último, existen algunos clones con mayor potencial de transmisibilidad y virulencia, destacando el clon ST258 de *K. pneumoniae*. *K. pneumoniae* ST258 se ha identificado sobre todo en Estados Unidos, Italia e Israel, habiendo contribuido de forma destacada a la diseminación mundial de este tipo de carbapenemasas, sobre todo de KPC-2 y KPC-3 (96, 97).

2) Carbapenemasas de clase B. Son MBL, incluyéndose por tanto en este grupo de beta-lactamasas. Tienen un amplio espectro de acción, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, sin hidrolizar aztreonam. Son resistentes a la inactivación por ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam; siendo sensibles a quelantes como EDTA. La subclase B1 incluye las enzimas con mayor interés clínico. Las carbapenemasas de clase B con mayor diseminación y las más estudiadas son aquellas con transmisión mediante elementos móviles: IMP, VIM y NDM.

- IMP. La primera carbapenemasa tipo MBL descrita con codificación plasmídica fue IMP-1, identificada en Japón en *P. aeruginosa* en 1988 (87). La diseminación de IMP (*active-on-imipenem*) mediante genes *bla*_{IMP} ha crecido progresivamente con una extensión global a nivel mundial, habiéndose descrito ya más de 40 variantes diferentes. Su codificación genética en integrones puede conferir en algunos casos resistencia combinada a múltiples antibióticos (aminoglucósidos, sulfonamidas), con fácil diseminación mediante transferencia horizontal (98).
- VIM. La familia de carbapenemasas tipo VIM (Verona integron-encoded MBL) son otra clase de MBL con codificación de genes *bla*_{VIM} en integrones, con las mismas

INTRODUCCIÓN

implicaciones en cuanto a la transferencia de resistencia combinada que las enzimas IMP. VIM-1 fue la primera enzima identificada, aislándose en *P. aeruginosa* en Italia en 1997 (99). Actualmente se han descrito más de 40 variantes diferentes de VIM, siendo una familia de MBL con gran diseminación a nivel mundial, destacando por su mayor prevalencia VIM-2 (92).

- NDM. La carbapenemasa *New Delhi* MBL (NDM) fue identificada inicialmente en 2008 procedente de un aislamiento en un paciente hospitalizado en India (100). Se han descrito más de una decena de variantes, existiendo transmisión de genes *bla*_{NDM} mediante plásmidos, con una diseminación rápida entre diferentes cepas y especies de enterobacterias. Las cepas portadoras de plásmidos con genes *bla*_{NDM} (*K. pneumoniae* con NDM-1) pueden expresar otros genes de resistencia e incluir diferentes enzimas como carbapenemasas tipo OXA o VIM, AmpC plasmídicas o BLEE; con sus implicaciones conocidas en la multirresistencia de estas bacterias (101, 102). Las NDM han tenido una rápida diseminación global en los últimos años, teniendo alta prevalencia en países del sureste asiático, y unas implicaciones especiales en pacientes con asistencia sanitaria o viajeros en estas áreas.

3) Carbapenemasas de clase D. Son oxacilinasas (OXA) con actividad carbapenemasa únicamente de algunas enzimas. Pueden hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, y carbapenémicos; no siendo inhibidas por ácido clavulánico ni por quelantes, sí por NaCl (103). La primera descripción de una enzima OXA con actividad carbapenemasa (ARI-1) se realizó en 1993 procedente de una cepa multirresistente de *A. baumannii* (104), renombrándose más tarde como OXA-23. Las carbapenemasas de esta familia con mayor prevalencia en enterobacterias son OXA-23, OXA-40, OXA-48, OXA-51 y OXA-58. OXA-48 fue identificada por primera vez en 2003 en *K. pneumoniae* (105), siendo actualmente una carbapenemasa con rápida transmisibilidad y gran diseminación a nivel mundial. El gen *bla*_{OXA48} está codificado en un transposón y se transmite a través de plásmidos conjugativos (106).

Tabla 6. Clasificación de carbapenemasas (86, 92).

Clase molecular	Grupo funcional	Enzimas	Pen	Cef 1 ^a -2 ^a	Cef 3 ^a -4 ^a	Mon	Inhibidor
A	2f	SME IMI NMC GES KPC	+	+	+	+	Clav / taz
B	3	IMP VIM NDM	+	+	+	-	EDTA
D	2d	OXA	+	+	-	-	NaCl

Clav: ácido clavulánico; cef: cefalosporinas; mon: monobactámicos; pen: penicilinas; taz: tazobactam.

1.2.3.2. Epidemiología y problemática

Al inicio, la aparición de EPC se interpretó como un problema aislado, procediendo fundamentalmente de nuevos aislamientos a nivel local en áreas muy dispersas entre sí a nivel mundial. Las primeras carbapenemasas descritas proceden de beta-lactamasas incluidas en el grupo A, siendo carbapenemasas cromosómicas (SME-1, en 1982) (86). Años más tarde se identificaron las primeras carbapenemasas con diseminación mediada por plásmidos (87).

Tras el inicio de la década de los años 2000, tuvo lugar el comienzo de una crisis global sin precedentes a nivel mundial debido a la rápida diseminación mediante transferencia horizontal de cepas de EPC, sobre todo a expensas de *K. pneumoniae*. Poco después, otras enterobacterias adquirieron genes de carbapenemasas, incluyendo principalmente *E. coli* (47, 48). Existen numerosos países a nivel mundial que han sido declarados endémicos de algunas cepas de EPC (47, 107), estando situadas actualmente las EPC por la OMS entre las BMR con prioridad de primer orden para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos (108).

Actualmente se consideran países endémicos por carbapenemasas tipo KPC numerosos estados de Estados Unidos, Colombia, Brasil, Argentina, Italia, Grecia y China (Fig. 6a). Dentro de las MBL, se han identificado India, Pakistán y Bangladesh como países endémicos de enzimas NDM, con gran importancia actualmente sobre todo por los movimientos de viajeros a dichos países (Fig. 6b). En la clase D destaca OXA-48, con gran diseminación actualmente, considerándose países endémicos Turquía, Marruecos, Túnez, Libia, Egipto e India (Fig. 6c). La amplia diseminación reciente de OXA-48 en países europeos probablemente se debe a un alto flujo constante de intercambio de población desde países endémicos (47, 107).

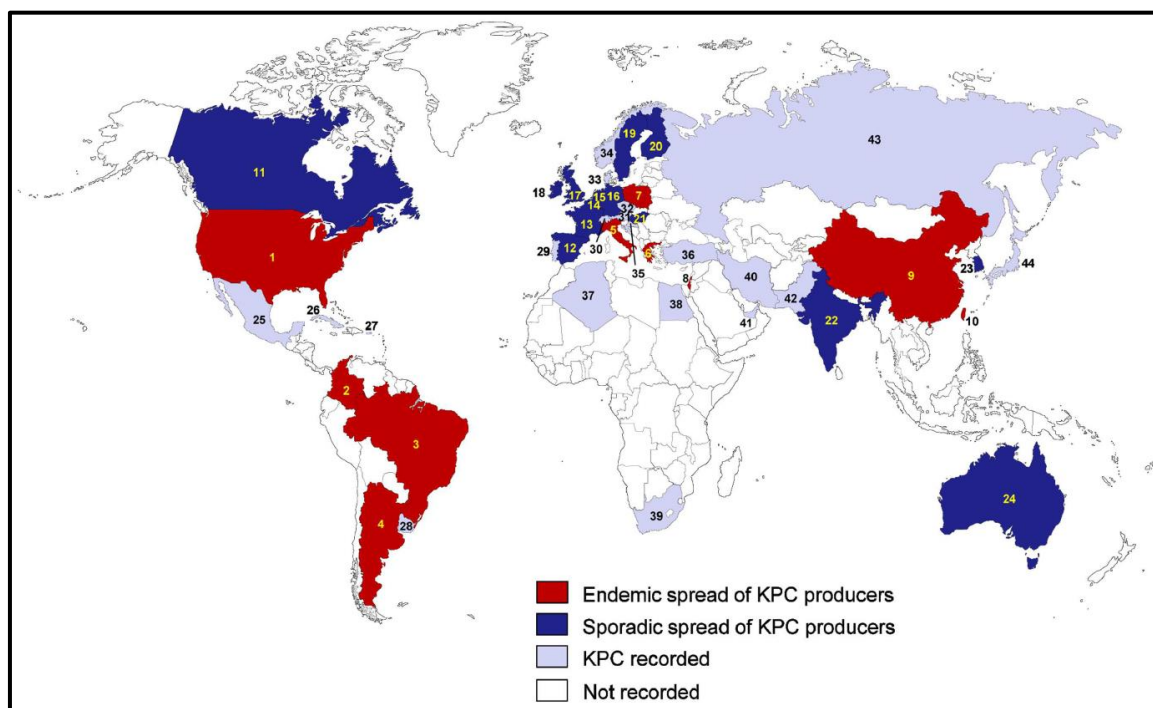


Fig. 6a. Situación epidemiológica a nivel mundial de *K. pneumoniae* portadora de KPC (47).

INTRODUCCIÓN

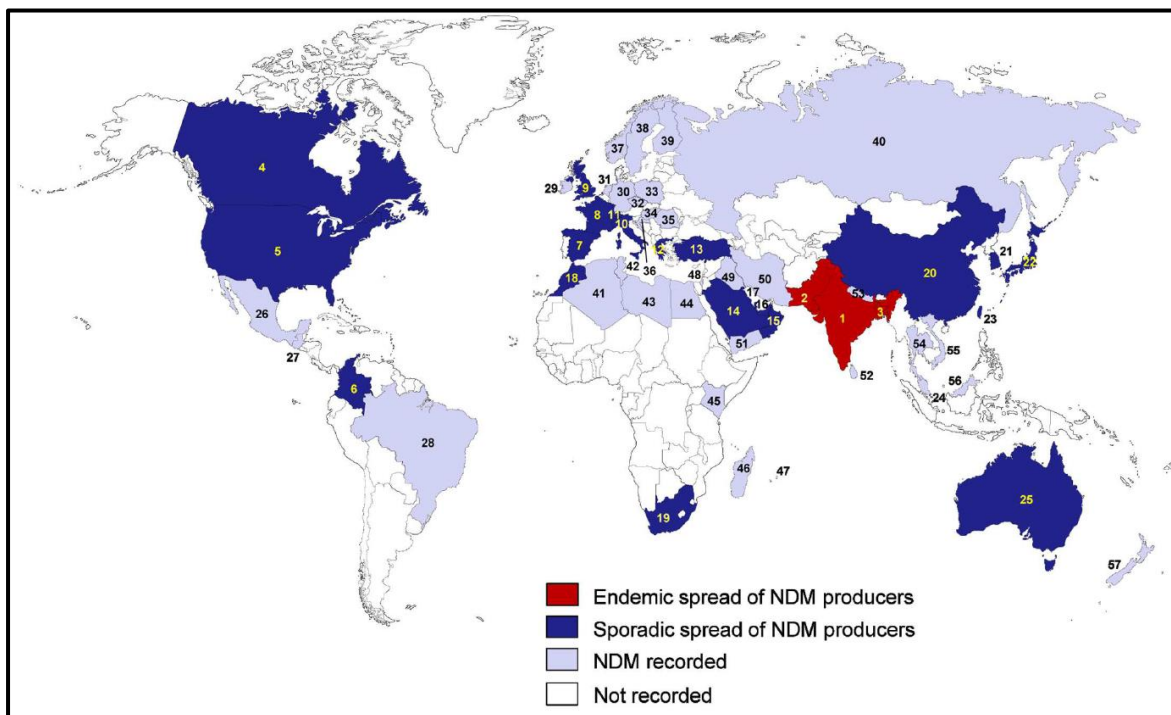


Fig. 6b. Situación epidemiológica a nivel mundial de *K. pneumoniae* portadora de NDM (47).

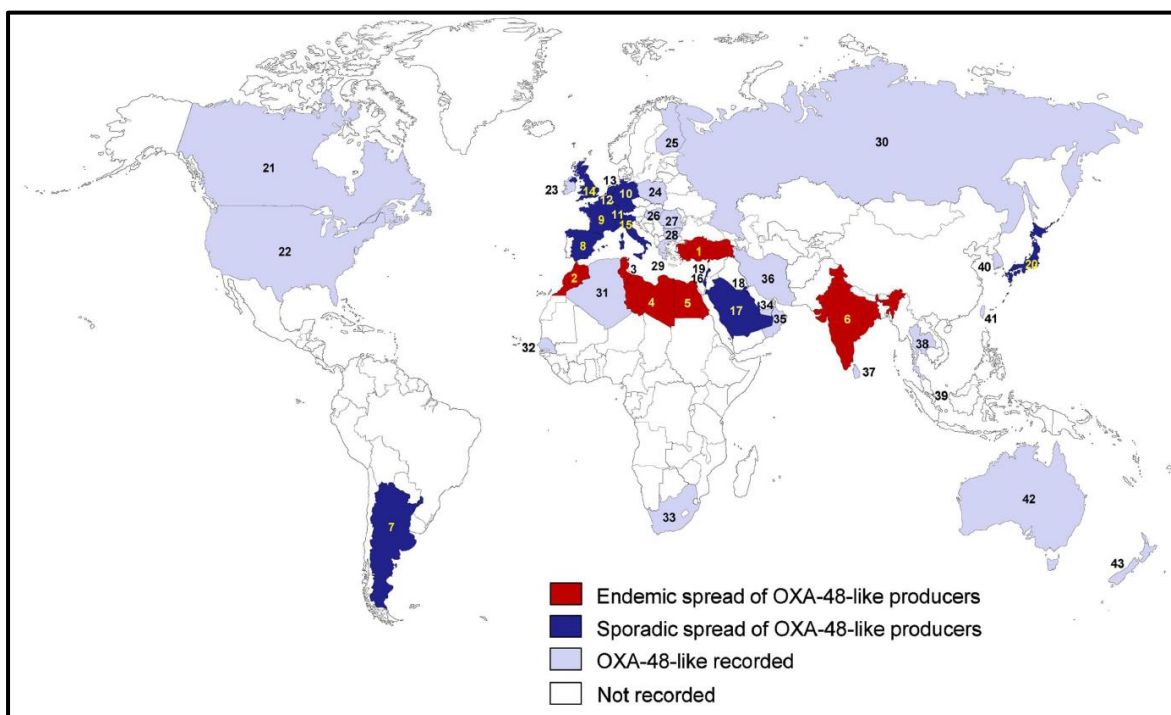


Fig. 6c. Situación epidemiológica a nivel mundial de *K. pneumoniae* portadora de OXA-48 (47).

INTRODUCCIÓN

Un ejemplo claro del incremento dramático de EPC es la diseminación progresiva en los últimos años en Europa, sobre todo a lo largo de la última década (109). El incremento exponencial en la detección de brotes con progresiva transmisión secundaria entre diferentes centros sanitarios, llevó al comité europeo de los CDC o ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control* o Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades) a poner en marcha el proyecto de colaboración internacional EuSCAPE (*European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*). Este proyecto fue el primer estudio en determinar de forma sistemática la incidencia y epidemiología de *K. pneumoniae* y *E. coli* resistentes a carbapenémicos a escala continental, incluyendo datos de 455 hospitales de Europa y países vecinos (107). El objetivo de este proyecto es obtener información actualizada de la diseminación de las EPC en Europa para hacer recomendaciones acerca de la prevención, detección, vigilancia y control de estas infecciones. Según se ha constatado en publicaciones periódicas en los últimos años, es tan preocupante la expansión de EPC en Europa, que se ha pasado de la declaración de tres países endémicos (nivel 5) en 2013 (Fig. 7a) (110), a 4 países endémicos y 9 países en situación de diseminación entre diferentes regiones (nivel 4) en 2015 (Fig. 7b) (111), y finalmente a 4 países en nivel 5 y 11 países en nivel 4 en 2018 (Fig. 7c) (109). La predilección de las EPC por *K. pneumoniae* es clara, obteniendo en EuSCAPE una proporción 11 a 1 a favor de *K. pneumoniae* en comparación con *E. coli*.

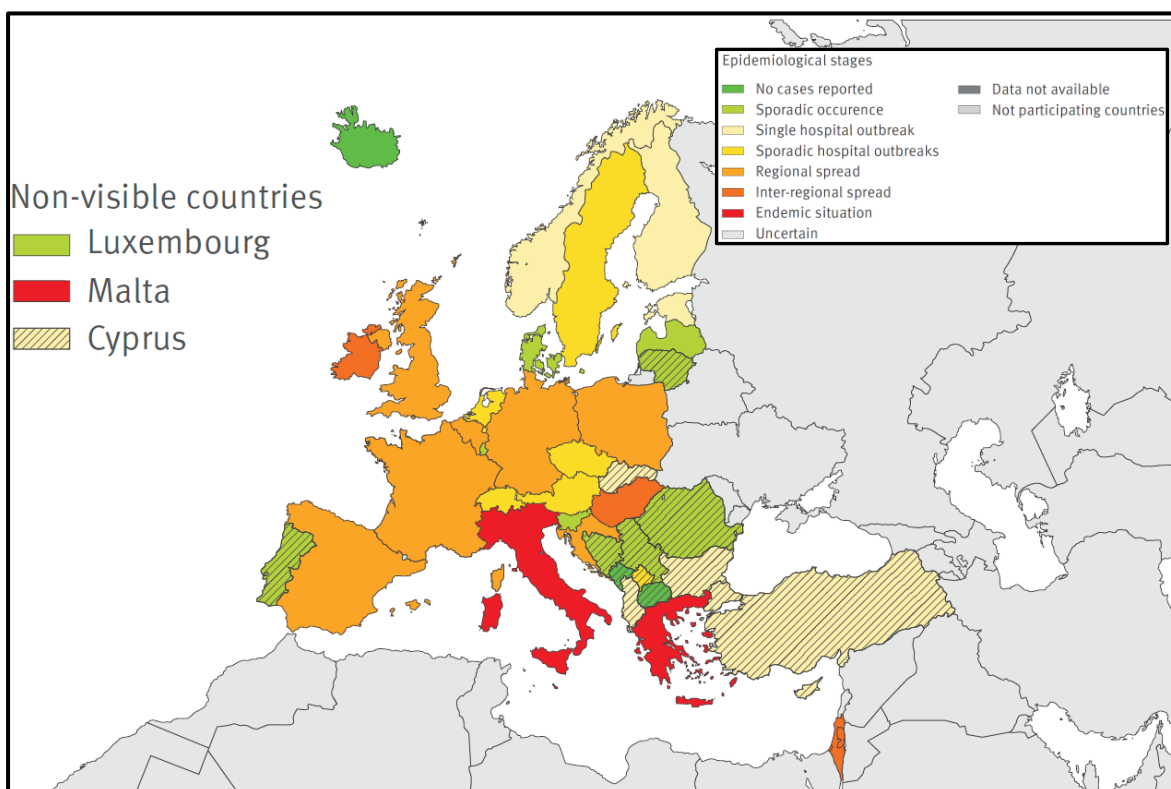


Fig. 7a. Situación epidemiológica de EPC en Europa en 2013 (EuSCAPE) (110).

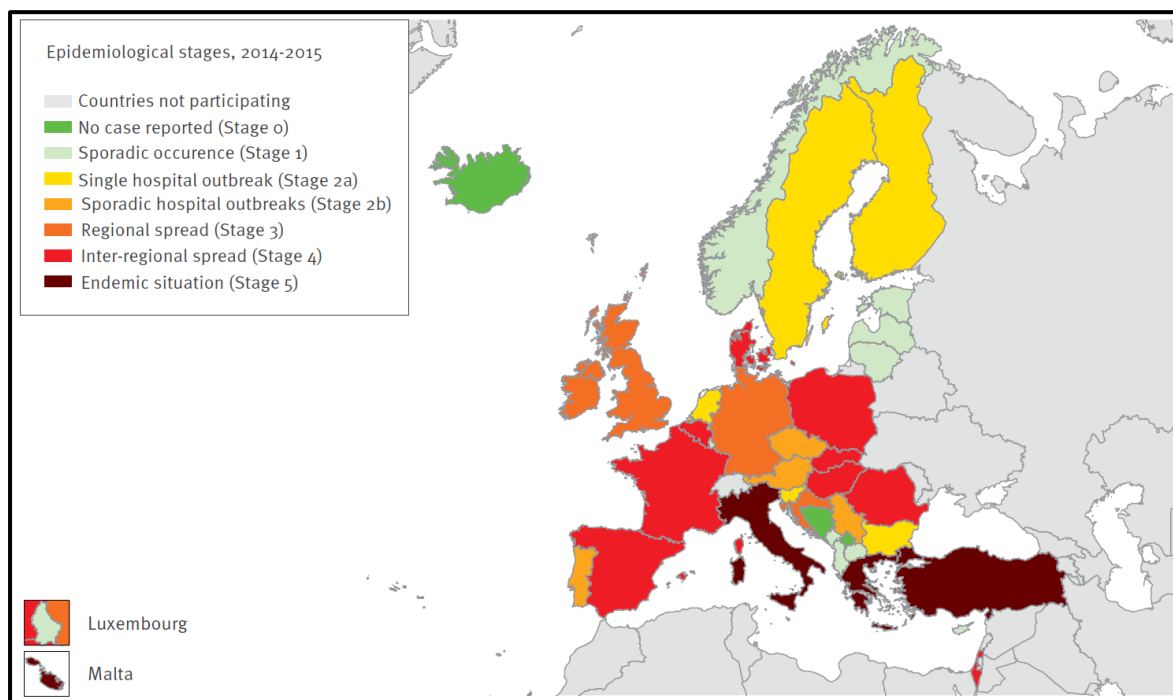


Fig. 7b. Situación epidemiológica de EPC en Europa en 2015 (111).

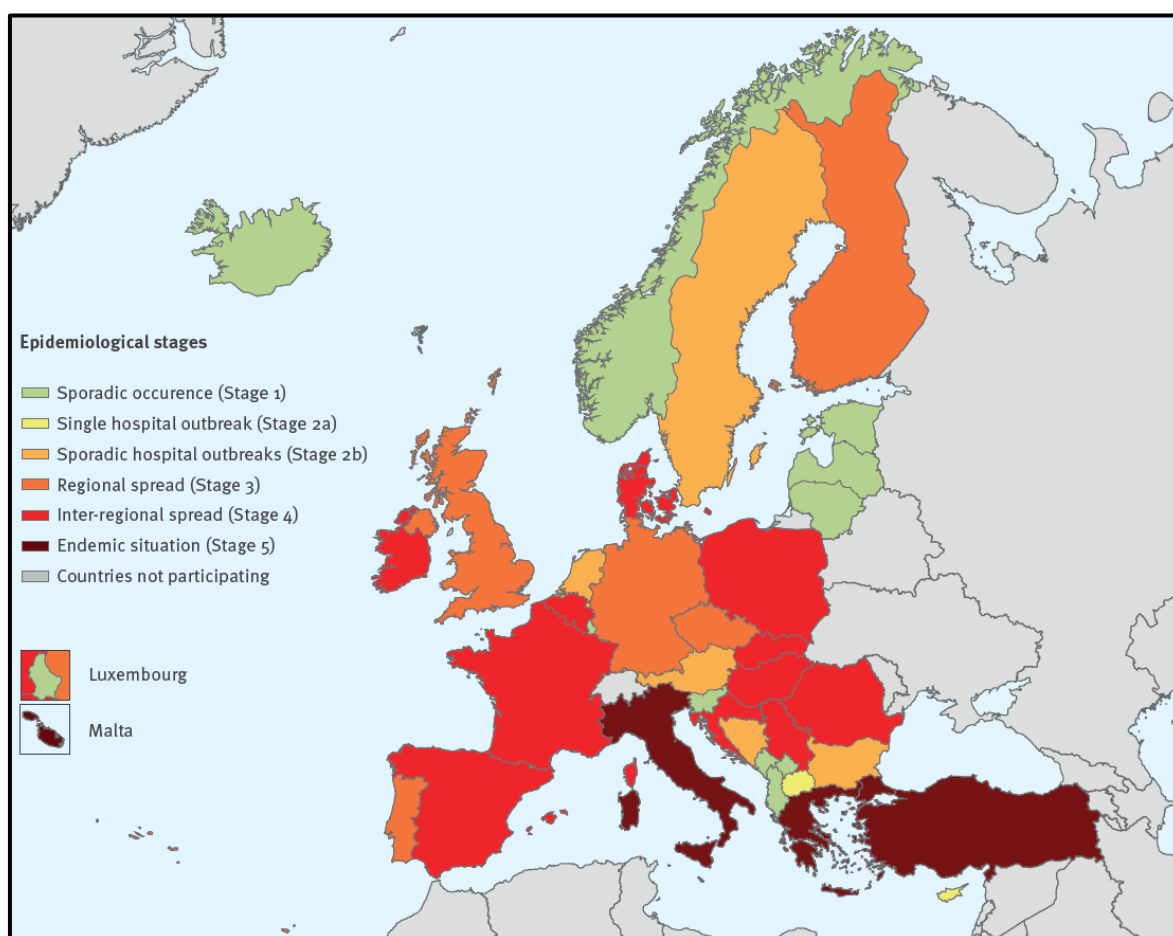


Fig. 7c. Situación epidemiológica de EPC en Europa en 2018 (109).

INTRODUCCIÓN

En España los primeros aislamientos de EPC se comunicaron en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* portadoras de VIM-1 en Barcelona en 2005 (112). A partir de 2010 aparecieron los primeros brotes en diferentes hospitales, incluyendo KPC (113) y OXA-48, esta última por primera vez en 2011 (114). De todas las carbapenemasas, OXA-48 es con gran diferencia la más frecuente, englobando un 75% del total en la actualidad, aislándose sobre todo en *K. pneumoniae* (109, 115). Según los datos del proyecto europeo EuSCAPE, en España las carbapenemasas OXA-48 y VIM se incluyen actualmente en el nivel 4 epidemiológico, correspondiendo KPC al nivel 3, y las enzimas tipo NDM al nivel 2 (109, 111).

Las infecciones causadas por EPC incluyen una amplia variedad, siendo las más frecuentes: bacteriemia (primaria o secundaria), infección de tracto urinario (ITU), infección respiratoria o IIA. Otras infecciones menos habituales descritas pueden ser: infección osteoarticular, meningitis, endocarditis o infección en el paciente inmunodeprimido (trasplante de órganos sólidos-TOS-, neoplasias hematológicas) (116, 117).

Ya se han descrito infecciones asociadas a EPC con origen en cualquier ámbito, si bien es habitual la aparición en relación con la hospitalización o la asistencia sanitaria reciente, habiéndose estimado el tiempo de aparición para infecciones nosocomiales en dos a cuatro semanas desde el ingreso hospitalario (109, 116). Existen múltiples factores de riesgo descritos para la adquisición de infecciones causadas por EPC. Numerosos factores son comunes a la aparición de otras BMR como bacterias productoras de BLEE o SAMR, siendo los principales factores de riesgo independientes tanto para colonización como para infección por EPC aquellos relacionados con la exposición prolongada a antibióticos (especialmente antibióticos de amplio espectro) y a los cuidados sanitarios. Probablemente la exposición durante largo tiempo a antibioterapia sea el factor crucial para ser portador de EPC, incluyéndose cefalosporinas, carbapenémicos, quinolonas o aminoglucósidos (47, 116). Tanto la duración de la antibioterapia como el tiempo de ingreso hospitalario, y especialmente en unidades específicas como unidades de cuidados intensivos (UCI) o unidades de hemodiálisis son variables directamente relacionadas con la colonización. Los pacientes con colonización previa por EPC que finalmente desarrollen infección serán aquellos con mayor susceptibilidad por características concretas, como la inmunodepresión, el tiempo de exposición a antibióticos o haber sido sometidos a procedimientos invasivos; también dependiendo de cada tipo de infección (116). Se ha estimado que la proporción de pacientes colonizados por EPC que finalmente padecerá una infección oscila entre 10-30% (118).

La mortalidad de las infecciones asociadas a EPC es elevada en comparación con el resto de infecciones, dependiendo en primera instancia del tipo de infección y de las características del huésped. Se han descrito diversos factores de riesgo asociados con mortalidad, siendo el tratamiento antibiótico dirigido a EPC uno de los factores clave (retraso del inicio del tratamiento, terapia combinada o monoterapia) (119, 120). El porcentaje de mortalidad global para las infecciones causadas por EPC supera el 40%, según los datos publicados en revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes (117, 121). Según el tipo de infección, aquella con la tasa de mortalidad más alta es la bacteriemia, estimada en el 54%. Los pacientes oncológicos, los pacientes ingresados en UCI y aquellos

INTRODUCCIÓN

sometidos a TOS asociarán los mayores porcentajes de mortalidad: 56%, 53% y 43%, respectivamente. Se han elaborado diferentes modelos predictivos del riesgo de mortalidad ya validados en pacientes con bacteriemia asociada a EPC (INCREMENT-CPE *score* o Gianella *risk score*), teniendo en cuenta varios factores de riesgo (122-124). Se ha sugerido como posible guía de tratamiento a través de la interpretación de dichos modelos predictivos, sobre todo en pacientes colonizados en combinación con la sospecha clínica de infección. Recientemente también se han publicado modelos de predicción de recurrencia de la infección por EPC (125).

Numerosas publicaciones previas han detallado resultados relacionados con la epidemiología, patrones de resistencia, factores de riesgo de adquisición o mortalidad de infecciones asociadas a EPC (48, 55, 65, 97, 109, 111, 117, 119, 122). Hasta la fecha la mayoría de los estudios incluyen datos de pacientes con bacteriemia, pacientes en UCI, neumonía o IIA; siendo en ocasiones estudios heterogéneos en cuanto al tipo de infección existente en los pacientes incluidos. Son por tanto escasos actualmente los estudios específicos que hayan detallado datos acerca del perfil clínico o los factores de riesgo de infecciones causadas por BMR en pacientes quirúrgicos (126). En relación a este tema algunos estudios incluyen pacientes quirúrgicos ingresados en UCI (127, 128) o pacientes inmunodeprimidos con TOS (129, 130), siendo en todos ellos la prescripción prolongada de antibióticos el factor crucial. La cirugía previa asocia un aumento en la morbilidad de los pacientes hospitalizados, con un riesgo añadido para adquirir infecciones por BMR, asociando además incrementos en estancia y costes sanitarios (131). El tratamiento de las IQ podría optimizarse a través de una identificación precoz de los factores de riesgo, conociendo estos predictores y el perfil clínico de los pacientes intervenidos de cirugía abdominal con potencial aparición de infección por BMR, y en especial por EPC (132). Siendo por tanto la cirugía y la IIA posibles factores de riesgo para la aparición de infección nosocomial asociada a EPC, resulta fundamental implementar los medios a nuestro alcance para luchar contra estas infecciones en pacientes quirúrgicos, estando justificado por tanto el desarrollo de trabajos de investigación específicos.

1.2.3.3. Opciones terapéuticas

La mayor parte de la literatura científica disponible acerca del tratamiento de las infecciones asociadas a EPC se refiere a pacientes con bacteriemia, especialmente causadas por cepas de *K. pneumoniae*. Respecto al tratamiento de las infecciones por EPC, prácticamente no existen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) hasta la fecha, si bien hay publicados diversos estudios observacionales y guías clínicas de consenso que han investigado el impacto de las diferentes estrategias de tratamiento (133-136).

El tratamiento antibiótico de las infecciones asociadas a EPC debe estar balanceado teniendo en cuenta tipo, localización y gravedad de la infección, estado clínico y comorbilidades del paciente, y susceptibilidad y disponibilidad de los antibióticos.

Aún está en controversia el papel de la terapia combinada y si es necesaria dicha prescripción en todos los pacientes. Si bien la combinación de diferentes antibióticos activos frente a EPC puede ser beneficiosa, sobre todo en aquellos pacientes con criterios

INTRODUCCIÓN

de alto riesgo, el régimen de monoterapia podría ser suficiente en algunos casos (136). Hasta hace relativamente poco, fármacos más antiguos como polimixinas (colistina principalmente), tigeciclina, fosfomicina o aminoglucósidos eran considerados los antibióticos de elección, con unas tasas de resistencia variables (119, 133). Una gran cantidad de estudios observacionales ha detallado resultados a favor de la terapia combinada con estos fármacos, sobre todo con beneficios en mortalidad, siendo más marcados en aquellos pacientes más graves (120, 137). Recientemente se ha publicado la asociación entre la terapia combinada en pacientes con bacteriemia por EPC y un descenso significativo en la mortalidad, únicamente en aquellos casos con una puntuación alta en el INCREMENT-CPE score (124). El análisis del efecto de la terapia combinada en todos estos estudios aún no incluye fármacos relativamente más modernos como ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam. La utilización de colistina o tigeciclina se recomienda sobre todo en terapia combinada, habiendo demostrado de tal forma un descenso significativo de mortalidad empleando altas dosis para infecciones graves (138, 139), debiendo evitar tigeciclina en casos de ITU por concentraciones subóptimas. Colistina y tigeciclina aún pueden constituir un arma muy útil en aquellas zonas con predominio de carbapenemasas tipo MBL, como Asia, siendo ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam ineficaces (140). Los aminoglucósidos más utilizados son amikacina o gentamicina, generalmente en combinación con otros agentes, debiendo tener en cuenta el ajuste de dosis y la necesidad de dosis altas en infecciones graves, sin olvidar las tasas de susceptibilidad variables (141). El empleo de fosfomicina deberá realizarse a alta dosis y siendo incluida en un régimen de terapia combinada, habiéndose asociado de tal forma a un riesgo significativamente menor de mortalidad y de adquisición de resistencias (133, 142).

Respecto a la inclusión de carbapenémicos en el régimen de tratamiento frente a EPC, en diferentes estudios observacionales con alto volumen de pacientes se han descrito mejores resultados significativamente en la mortalidad con la utilización a altas dosis y generalmente en combinación con otros antibióticos activos (120, 137, 143, 144). Se han publicado resultados alentadores a través del análisis de la eficacia de la combinación de dos carbapenémicos activos, surgiendo la idea de su utilización al identificar una mayor afinidad de ertapenem por carbapenemasas KPC, consiguiendo su inhibición y facilitando así la actuación de forma sinérgica del segundo carbapenémico (meropenem) (145, 146). La combinación de carbapenémicos no es claramente eficaz ante carbapenemasas MBL, pudiendo tener su papel ante ciertos pacientes graves como terapia de rescate (147).

Ceftazidima-avibactam incluye el primer inhibidor de beta-lactamasas no beta-lactámico, siendo un fármaco activo frente a BLEE, AmpC, KPC y OXA, pero no frente a MBL. Aprobado para el tratamiento en pacientes de alto riesgo con EPC, como IIA complicada, ITU complicada, neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica, e infecciones por otras BMR con opciones de tratamiento limitadas (136, 148). Con un porcentaje de éxito terapéutico alrededor del 75% (pudiendo ser superior según los diferentes estudios analizados) (136), su utilización puede ser un predictor de supervivencia según algunos autores, sobre todo como terapia de rescate en infecciones graves (149). Por otro lado, ha de tenerse en cuenta la presencia de ciertos factores relacionados con el fallo terapéutico y el desarrollo de resistencias, como neumonía o terapia renal sustitutiva (150).

INTRODUCCIÓN

Meropenem-vaborbactam incluye un potente inhibidor de beta-lactamasas, activo frente a KPC, pero sin actividad frente a carbapenemasas de clase B o D. Ha sido aprobado para el uso en ITU complicada y otras infecciones como IIA complicada, con una susceptibilidad que oscila entre 66-100% (151). Este fármaco ha sido refrendado recientemente en ECA, obteniendo un porcentaje de éxito terapéutico y tasas de mortalidad superiores a la mejor terapia estándar disponible (152).

Plazomicina es un aminoglucósido sintético de reciente aprobación en casos de ITU complicada asociada a EPC, recomendado en casos con opciones terapéuticas muy limitadas. Tiene amplio espectro frente a bacterias grampositivas y BGN, incluyendo BLEE y AmpC, con actividad más potente frente a KPC que otros aminoglucósidos (135).

Eravaciclina es una tetraciclina recientemente aprobada para su empleo en IIA complicada, con amplio espectro de acción que incluye bacterias grampositivas, BGN y anaerobios, excluyendo *P. aeruginosa* (134).

Imipenem/cilastatina-relebactam incluye un inhibidor de beta-lactamasas con similar mecanismo de acción que avibactam. Es activo frente a BLEE, AmpC y KPC, no incluyendo acción frente a OXA al contrario que avibactam. Ha sido aprobado muy recientemente para el tratamiento de IIA e ITU complicadas con opciones terapéuticas muy limitadas (153).

Existen otros antimicrobianos en fase de investigación, pendientes de aprobación para uso clínico. Algunos fármacos con combinaciones que incluyan inhibidores de beta-lactamasas nuevos o ya conocidos son: aztreonam-avibactam, meropenem-nacubactam, ceftarolina-avibactam, cefepima-zidevactam (153).

Omadaciclina es una minociclina modificada aún en estudio de sus resultados para el tratamiento de infecciones por EPC.

Cefiderocol es una nueva cefalosporina con mecanismo de acción tipo sideróforo, de gran potencia. Tiene amplio espectro de acción frente a varias BMR, como *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* o *B. cepacia*, incluyendo BLEE y todos los grupos de EPC (154, 155).

Ante el planteamiento de prescribir un tratamiento antibiótico de forma empírica ante EPC, deberá tenerse en cuenta la presencia de unos factores de riesgo para iniciar dicha terapia (134), sumando factores de 1 y 2:

- 1- Colonización o infección previa conocida en el paciente (o compañero de habitación con infección activa) por EPC tipo OXA-48 o KPC, o epidemiología local actual (o contacto reciente con institución sanitaria) con prevalencia de BLEE y/o EPC $\geq 25\%$.
- 2- Prescripción previa de colistina y/o carbapenémicos, o ingreso en UCI o ingreso prolongado en otros departamentos no UCI, o infección nosocomial grave (bacteriemia, shock séptico), o inmunodepresión o múltiples comorbilidades.

En general se utilizará un esquema de terapia combinada (doble o triple combinación), para tener así una probabilidad mayor de éxito terapéutico inicial (a la espera de antibiograma). Se emplearán aquellos esquemas de combinación utilizados también para el tratamiento dirigido.

INTRODUCCIÓN

De igual manera, teniendo en cuenta los factores de riesgo en un paciente con colonización por EPC, según el grado de sospecha clínica de infección y tras la aplicación de los modelos predictores de mortalidad (INCREMENT-CPE *score* y Gianella *risk score*), puede valorarse el inicio de antibioterapia empírica y también el régimen de monoterapia o terapia combinada (122).

A la hora de pautar un tratamiento dirigido a EPC debemos tener en cuenta los datos microbiológicos disponibles (antibiograma). Tras la identificación de la carbapenemasa, deberá realizarse un test de susceptibilidad en todos los casos, reflejando mecanismo de resistencia y tipo de carbapenemasa. Además, se deberá determinar la CMI para al menos aquellos antibióticos potencialmente activos (carbapenémicos, colistina, tigeciclina, fosfomicina, aminoglucósidos), y para los antibióticos nuevos si existe disponibilidad (ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, etc).

La elección de una terapia dirigida a EPC basada en un régimen de antibióticos en monoterapia o de forma combinada deberá realizarse teniendo en cuenta los factores del paciente, parámetros específicos del fármaco, tipo de infección y microorganismo concreto.

De tal manera, los esquemas de monoterapia deberán incluir fármacos como aminoglucósidos activos, colistina, ceftazidima-avibactam (ausencia de MBL) o meropenem-vaborbactam (ausencia de MBL y OXA); siempre si se cumplen los siguientes requisitos para este régimen de tratamiento en monoterapia (134):

- Factores del paciente: ausencia de shock séptico, infección localizada, mejoría clínica al recibir el antibiograma, ausencia de comorbilidades asociadas graves, ausencia de factores que den lugar a una acción subóptima del fármaco (obesidad mórbida, aclaramiento renal aumentado).
- Factores del microorganismo: CMI lo suficientemente por debajo del punto de corte (*breakpoint of resistance*), ausencia de infecciones concomitantes causadas por otros microorganismos, ausencia de carga bacteriana extrema, experiencia previa en el manejo de microorganismos XDR/PDR.
- Factores del antibiótico: ausencia de problemas de toxicidad previa, adecuada biodisponibilidad del fármaco en el sitio de acción, disponibilidad de monitorización del fármaco, posibilidad de manejo de posibles efectos adversos relacionados con alta dosis, ausencia de factores de riesgo para la selección de resistencias.

Los esquemas de terapia combinada deberán estar basados en datos epidemiológicos del área (sobre todo en caso de utilización de terapia empírica), adecuada biodisponibilidad en el sitio del foco de la infección, CMI lo más baja (evitando a ser posible antibióticos con susceptibilidad intermedia):

- Combinación con ceftazidima-avibactam (ausencia de MBL) o meropenem-vaborbactam (ausencia de MBL y OXA): con aminoglucósido (gentamicina u otro) o fosfomicina o colistina o tigeciclina.
- Combinación con colistina doble o triple (MBL o KPC/OXA resistente a ceftazidima-avibactam/meropenem-vaborbactam): con carbapenémico (si CMI ≤ 16 mg/L) o aminoglucósido o fosfomicina o tigeciclina o doble carbapenémico.

INTRODUCCIÓN

En lo referente a los pacientes con IIA asociada a EPC, el manejo deberá pasar fundamentalmente por un control del foco adecuado, asociando la terapia antimicrobiana dirigida según antibiograma de forma racional. El tratamiento de EPC y de otras BMR ya ha sido incluido en las guías vigentes acerca del manejo de la IIA, sobre todo en pacientes quirúrgicos (156, 157). Si bien algún estudio reciente ha descrito la posibilidad de éxito con un tratamiento dirigido a EPC basado en esquemas de monoterapia en pacientes con bajo riesgo según los modelos de mortalidad (124), actualmente el empleo de la terapia combinada es la recomendación incluida en las mencionadas guías de práctica clínica de tratamiento de IIA. Parece razonable por tanto seguir las pautas de dichas guías de manejo de IIA, teniendo también en cuenta las recomendaciones más actuales del manejo de las infecciones por EPC (134).

En los últimos años se han descrito resultados esperanzadores con el tratamiento en monoterapia con ceftazidima-avibactam, estando incluido también en las guías de manejo de IIA (156). En la actualidad ya existen varios antibióticos con reciente aprobación para su uso en IIA complicada por EPC, como meropenem-vaborbactam, eravaciclina o imipenem/cilastatina-relebactam, estando diferentes fármacos en fase de investigación y desarrollo actualmente (153). Hay que tener en cuenta que la IIA complicada es una causa importante de morbilidad y mortalidad, más aún en pacientes quirúrgicos, y que lo más importante debe ser el adecuado control del foco con una reevaluación constante y un uso juicioso de los antibióticos. La utilización de los nuevos antibióticos aprobados en IIA complicada deberá realizarse de forma meditada como arma de rescate evitando así la selección de nuevas cepas de BMR, empleándose de forma seleccionada en aquellos casos con opciones muy limitadas o incluso sin opciones terapéuticas (Fig. 8).

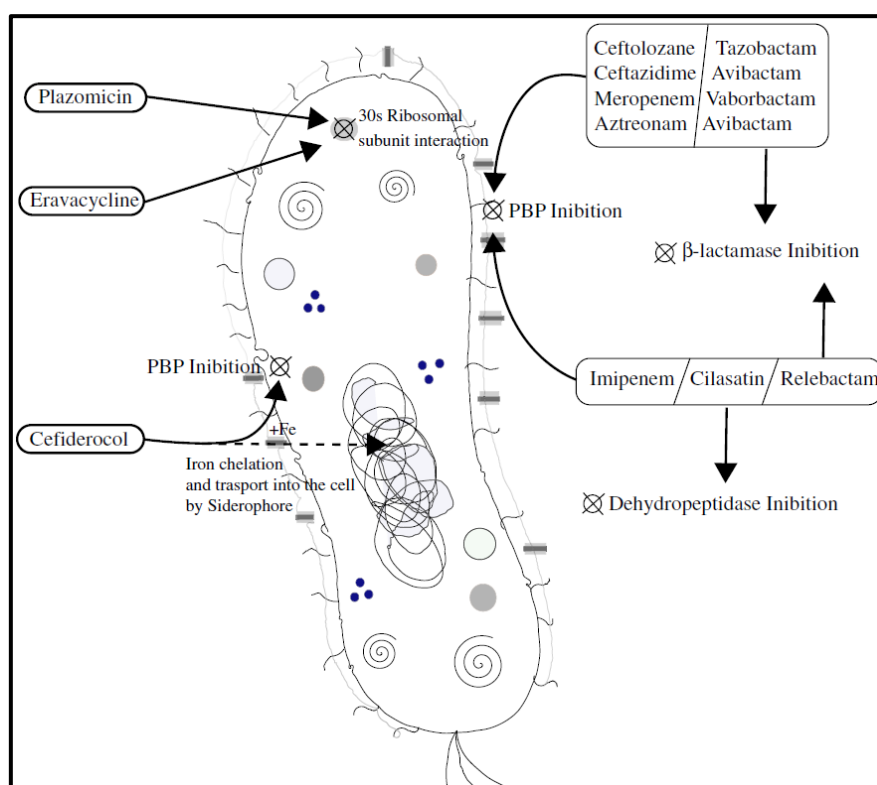


Fig. 8. Nuevos antibióticos en el tratamiento de IIA complicada (153).

A pesar de que se está avanzado en el desarrollo de nuevos fármacos activos en los últimos años, a día de hoy sigue considerándose una prioridad la investigación en este campo, siendo necesarios nuevos estudios prospectivos, sobre todo ECA.

1.2.3.4. Medidas de prevención y control

El mejor tratamiento de las infecciones también incluye la mejor prevención posible, debiendo implementar las medidas necesarias para identificar aquellos pacientes potencialmente portadores de EPC, con el objetivo de prevenir y controlar la propagación de la infección asociada a EPC.

Existen protocolos de actuación ante pacientes portadores de EPC basados en una serie de medidas concretas a promover en determinados pacientes hospitalizados. Algunos organismos internacionales como la OMS (158) o ECDC (159) han desarrollado dichos protocolos y publicado guías actualizadas donde se detallan las medidas y los algoritmos de actuación a implementar en pacientes hospitalizados con riesgo de ser portadores asintomáticos de EPC.

Los datos de la prevalencia verdadera de portadores de EPC, incluyendo aquellos portadores asintomáticos (colonizados) o aquellos con infección activa, no se conocen, y probablemente los datos que existen publicados representan una prevalencia infraestimada del porcentaje real. La identificación y el conocimiento de la existencia de los portadores puede permitir la puesta en marcha de las medidas de control necesarias. Dichos portadores actúan como reservorios pudiendo aparecer infección activa en un momento dado en el propio paciente, o facilitar la transmisión de EPC a otros pacientes, actuando estos ya también como nuevos portadores. Los principales factores de riesgo de colonización por EPC descritos incluyen los siguientes (159):

- Ingreso previo en un centro de pacientes agudos
- Ingreso previo en un centro de cuidados de larga estancia
- Transmisión a convivientes en el mismo domicilio desde pacientes con ingreso previo en una institución relacionada con los cuidados sanitarios
- Transferencia de pacientes entre diferentes instituciones sanitarias dentro de un mismo país
- Transferencia de pacientes entre diferentes instituciones sanitarias fuera del país de origen
- Viajeros al extranjero

A través de un algoritmo de actuación con unos criterios establecidos, el comité de expertos de ECDC ha propuesto un protocolo de manejo global (Fig. 9) partiendo de la identificación de pacientes en riesgo de colonización, realización de cribado, medidas de aislamiento preventivas y específicas ante pacientes portadores de EPC (159).

En todo paciente con ingreso en una institución sanitaria deberán implementarse una serie de medidas básicas de prevención y control de infecciones (medidas *core*):

- Vigilancia de IRAS

INTRODUCCIÓN

- Vigilancia de antibióticos: programa bien definido y estructurado, con involucración hospitalaria interdepartamental, con unas medidas preventivas y de tratamiento específicas acorde a los porcentajes de susceptibilidad local.
- Higiene de manos (23)
- Limpieza ambiental
- Reprocesamiento de equipos
- Adherencia a guías de práctica clínica basadas en la evidencia para prevención de IRAS
- Gestión adecuada de residuos médicos y fecales
- Infraestructura adecuada para el alojamiento del paciente
- Capacidad de análisis microbiológico (EPC)
- Dotación de personal adecuado
- Educación periódica del personal

En primer lugar, en el momento del ingreso del paciente en una institución sanitaria, el trabajador sanitario que realiza el ingreso de dicho individuo deberá revisar la historia clínica, datos epidemiológicos y microbiológicos previos, e identificar si es un paciente con riesgo potencial de ser portador de EPC. Cualquier paciente que incluya al menos un factor de riesgo debe ser considerado paciente de riesgo para ser portador, teniendo en cuenta los siguientes factores epidemiológicos:

- Historia previa conocida como portador de EPC
- Conexión epidemiológica con un paciente identificado portador de EPC
- Ingreso durante al menos 24 horas en el año previo en una institución relacionada con los cuidados sanitarios
- Dependiente de diálisis en el año previo
- Tratamiento con quimioterapia por cáncer en el año previo

En el caso de identificarse como paciente de riesgo, deberán llevarse a cabo unas medidas específicas adicionales:

- Aislamiento preventivo en una habitación individual (en el momento del ingreso o al realizar toma de muestras para cribado).
- Medidas de aislamiento de contacto para todo individuo que entre a la habitación, con el paciente y con su entorno. Utilización de baño adaptado (individual o zonas comunes) para portadores conocidos de EPC.
- Detección activa de EPC realizando cribado mediante muestras de hisopos de área rectal o perirrectal, y adicionalmente de cualquier otra localización con infección activa o considerada que puede estar colonizada (160).

Según el resultado del cribado de EPC se deberá actuar consecuentemente:

- Resultado negativo y no es portador previo conocido de EPC: retirar las medidas de aislamiento preventivo y mantener las medidas básicas de prevención para todos los pacientes.
- Resultado negativo y portador previo conocido de EPC: la decisión acerca de la retirada del aislamiento preventivo deberá tomarse juiciosamente en cada caso por un facultativo

INTRODUCCIÓN

experto en conjunto con el comité de prevención de la infección nosocomial. Debe tenerse en cuenta que la duración de la colonización es desconocida, no estando claro si pacientes descolonizados podrán readquirir nuevamente EPC en el futuro. La posibilidad de la existencia de un falso negativo debe tenerse en cuenta a la hora de decidir retirar las medidas de aislamiento preventivo. La ocurrencia de un falso negativo puede estar relacionada con la ausencia de protocolos estandarizados para realizar el cribado o las pruebas microbiológicas, con diferentes modelos descritos en la literatura. Algunos factores a tener en cuenta para la toma de decisiones son: departamento de ingreso del paciente (UCI, oncología, TOS, etc), edad y comorbilidades, procedimientos invasivos previos, alteración de barreras cutáneas anatómicas, prescripción reciente de antibióticos, pruebas microbiológicas realizadas para determinar el resultado del cribado, intervalo de tiempo desde el último resultado positivo de EPC. Se ha sugerido en algunos estudios la necesidad de mantener catalogado al mismo paciente como portador al menos durante un año tras obtener el último resultado positivo (161, 162). Mantener las medidas básicas de prevención para todos los pacientes.

- Resultado positivo: mantener el aislamiento e implementar medidas específicas adicionales.

Las medidas adicionales de prevención y control de infección asociada a EPC con resultado de cribado positivo son las siguientes:

- Mantener las medidas de aislamiento de contacto, incluyendo el aislamiento preventivo en una habitación individual.
- Comunicación del caso: comunicación acerca de la transmisión entre pacientes dentro de un área sanitaria, o comunicación acerca de la transmisión entre individuos de diferentes países. Reflejar el estado de portador asintomático (colonización) o presencia de infección activa. Notificación siempre por el facultativo del centro de origen. Garantizar la comunicación de los brotes actuales o recientes a la institución receptora si se realiza una transferencia del paciente. Comunicar los datos microbiológicos, incluyendo tipo de bacteria y de carbapenemasa, antibiograma, etc; comunicar datos microbiológicos de forma óptima sobre todo cuando se realiza la transferencia del paciente a diferentes centros sanitarios, diferentes regiones o países.
- Detección activa de EPC realizando cribado a los pacientes o contactos habituales con conexión epidemiológica con el paciente identificado portador de EPC.
- Manejo protocolizado por enfermería de los pacientes portadores.
- Limpieza ambiental exhaustiva, de las habitaciones individuales de aislamiento y de las áreas cercanas. Desinfección exhaustiva de las habitaciones tras el traslado o alta hospitalaria de los pacientes.
- Ducha con antiséptico: ausencia de evidencia sólida. Se recomienda en aquellos casos con difícil control.

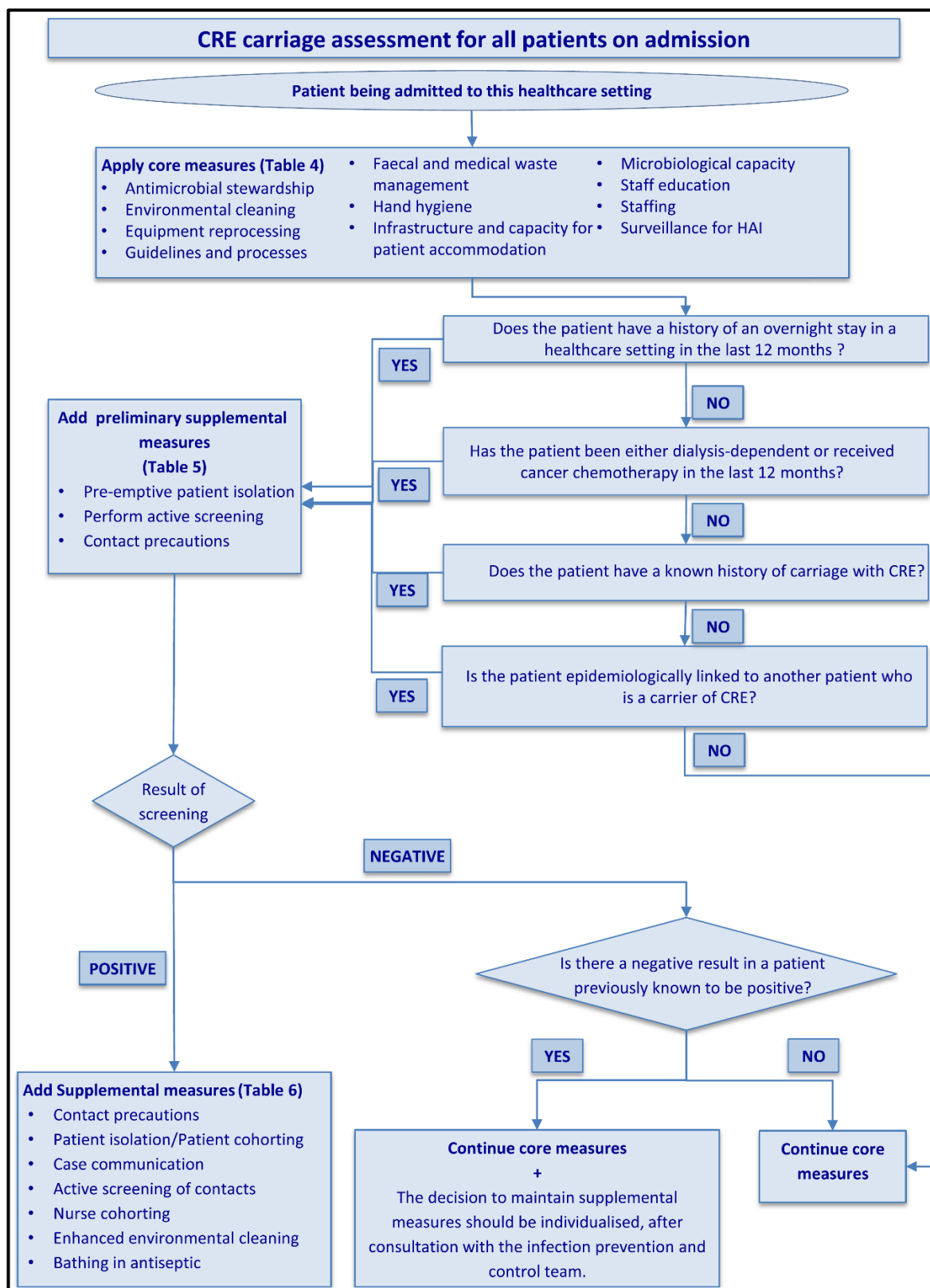


Fig. 9. Algoritmo de actuación de ECDC ante pacientes con ingreso en una institución sanitaria para la identificación de aquellos individuos con riesgo de ser portadores de EPC, y medidas a implementar (159).

INTRODUCCIÓN

En España, la vigilancia epidemiológica y el control de las infecciones por microorganismos multirresistentes se llevan a cabo por el Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS, encuadrado dentro de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Existe un protocolo de consenso elaborado por el grupo de trabajo de las IRAS, el Protocolo General de Vigilancia y Control de Microorganismos Multirresistentes o de Especial Relevancia Clínico-Epidemiológica, que incluye las recomendaciones y medidas a implementar en nuestro país ante estas infecciones (163).

A nivel nacional se deberán declarar al sistema de vigilancia de las IRAS aquellos casos de infección por EPC que sea identificados durante el ingreso hospitalario, declarando únicamente la primera infección detectada por la misma EPC en cada ingreso. Se deberá declarar el caso de un paciente conocido portador de EPC (colonizado) que desarrolla infección. Deberá especificarse si es un caso incidente (paciente ingresado con primera muestra positiva no resultado de cribado de forma activa, sin constancia de antecedente de colonización o infección por esa misma EPC previamente al ingreso actual) o prevalente (paciente ingresado con primera muestra positiva no resultado de cribado de forma activa, con constancia de antecedente de colonización o infección por esa misma EPC previamente al ingreso actual en el mismo centro sanitario o en otro diferente).

No deberán incluirse en la declaración de casos aquellos casos colonizados que sean identificados a partir de la detección activa de EPC. Próximamente se valorará la inclusión de dichos casos identificados mediante la detección activa, siguiendo unos criterios homogéneos para la realización de dicho cribado.

La población incluida a vigilar abarca a todos los pacientes ingresados en hospitales públicos o privados del Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS. Se recomienda realizar un registro actualizado de casos (infectados y colonizados) en las diferentes comunidades autónomas. Dicha población deberá vigilarse prospectivamente de forma ininterrumpida.

En el seguimiento de un paciente con colonización o infección por EPC, se considerará la descolonización al obtenerse al menos dos cultivos consecutivos negativos de la localización inicial en dos momentos del tiempo diferentes, sin existir datos clínicos de infección activa por EPC o existiendo confirmación de la curación de la infección. En aquellos pacientes con muestra negativa en el programa de detección activa, no será preciso realizar seguimiento, exceptuando los pacientes ingresados en ciertos departamentos de riesgo (UCI, trasplantados, etc). Con independencia del resultado de las muestras de control, el paciente podrá recibir el alta hospitalaria a criterio clínico del facultativo responsable tras objetivar mejoría clínica, constando la infección/colonización por EPC en el informe de alta.

Se definirá brote nosocomial por EPC la identificación de al menos dos casos nuevos de infección/colonización por la misma especie y clase de EPC (teniendo en cuenta la caracterización molecular de las EPC) que aparecen con posterioridad a las primeras 48 horas del ingreso, sospechándose transmisión nosocomial con un vínculo epidemiológico entre los casos. El departamento de Medicina Preventiva deberá notificar los brotes a Salud Pública de la comunidad autónoma correspondiente, y en algunos casos se elevará de la

INTRODUCCIÓN

comunidad al Centro Nacional de Epidemiología y al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Se delimitará el área de riesgo de transmisión en la planta y/o servicio donde esté ingresado el paciente, teniendo en cuenta equipos y personal sanitario para la posible transmisión. Se investigarán mediante cribado a los pacientes con contacto previo con el caso identificado, a los que hayan compartido habitación o procedimiento diagnóstico-terapéutico reciente, y también a aquellos pacientes que ingresen en el área delimitada.

Ante la escasa evidencia científica disponible, un brote se considerará finalizado si, tras el seguimiento activo de los casos identificados, hayan transcurrido al menos cuatro semanas sin detectar nuevos casos de infección o colonización en los departamentos de alto riesgo, o al menos dos semanas en el resto de departamentos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis de trabajo

Las infecciones asociadas a EPC constituyen actualmente un problema epidemiológico sanitario a nivel global, constituyendo un factor de morbilidad y mortalidad en pacientes quirúrgicos.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo principal

- Conocer la incidencia de infecciones nosocomiales por EPC en el servicio de CGD del HULP de Madrid en un periodo de seis años (2013 a 2018).

2.2.1. Objetivos secundarios

- Estudiar el perfil clínico de los pacientes con infecciones por EPC.
- Analizar la localización y patología más frecuentemente asociadas a las infecciones por EPC.
- Describir los principales aspectos microbiológicos de las EPC identificadas.
- Analizar los perfiles de resistencia a antibióticos de las EPC.
- Estudiar la terapia antimicrobiana más útil en las infecciones por EPC.
- Estudiar la morbilidad y los factores predictores de mortalidad para infecciones por EPC.
- Analizar estancia hospitalaria y costes sanitarios de los pacientes con infecciones por EPC.
- Estudiar el subgrupo de pacientes con ISQ asociada a EPC.
- Estudiar el subgrupo de pacientes con IIA asociada a EPC.
- Identificar factores de riesgo de adquisición de IIA asociada a EPC.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo, no intervencionista.

3.2. Población a estudio

Pacientes consecutivos con infección por EPC ingresados en el servicio de CGD del HULP en el periodo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2018.

El HULP es un centro hospitalario público de tercer nivel situado en el centro de la ciudad de Madrid con una dotación aproximada de 600 camas. Incluye una cobertura sanitaria para pacientes adultos que ronda el medio millón de habitantes.

3.3. Criterios de selección de pacientes

3.3.1. Criterios de inclusión

- Edad igual o superior a 18 años.
- Pacientes hospitalizados en el servicio de CGD del HULP con presencia de al menos un cultivo microbiológico positivo para EPC con asociación a datos clínicos de infección activa. Esto incluye:
 - Pacientes atendidos en Consultas externas y Urgencias que fueron posteriormente hospitalizados.
 - Pacientes hospitalizados con intervención quirúrgica.
 - Pacientes hospitalizados con manejo conservador de la patología subyacente.
 - Pacientes no intervenidos, pero sometidos a técnicas invasivas durante el ingreso (intervencionismo vascular, drenajes percutáneos, procedimientos endoscópicos, etc).
 - Pacientes hospitalizados inicialmente en otros servicios del HULP, pero trasladados finalmente al servicio de CGD para manejo de la patología quirúrgica.
 - Pacientes con patología quirúrgica trasladados desde otro centro hospitalario para el ingreso en el servicio de CGD del HULP al tratarse de su centro de referencia, fueran intervenidos o no.

3.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes no hospitalizados en el servicio de CGD o trasladados a otros departamentos o centros.
- Pacientes con colonización por EPC sin asociar datos clínicos de infección activa.
- Información incompleta acerca de los datos microbiológicos o dudas en la identificación de EPC.

3.4. Grupos de estudio de infección intraabdominal

Se seleccionaron dos grupos de pacientes con IIA para el estudio de los factores de riesgo de adquisición de IIA asociada a EPC.

3.4.1. Grupo de estudio de infección intraabdominal por EPC

Pacientes ingresados en el servicio de CGD del HULP con IIA asociada a EPC, siendo definidos como casos.

3.4.2. Grupo control de infección intraabdominal

Pacientes ingresados en el servicio de CGD del HULP con IIA por enterobacterias sensibles, siendo definidos como controles.

Se seleccionaron pacientes con IIA por enterobacterias sensibles pareados con los casos en el mismo periodo de estudio respecto a edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson y origen/localización de IIA.

3.5. Descripción de los métodos de estudio

3.5.1. Estudio clínico

Elaboración de la hoja de recogida de datos inicialmente, incluyendo aquellas variables de estudio necesarias para dar respuesta a los objetivos del trabajo, con los factores relacionados con infecciones asociadas a EPC (Anexo I).

Recogida de datos clínicos de los pacientes hospitalizados en el servicio de CGD utilizando una hoja de datos individual por paciente. Los datos recogidos en las hojas de datos se registraron en una base de datos informatizada garantizando el anonimato de los pacientes.

Los datos se obtuvieron a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, incluyendo evolutivos de hospitalización, notas de enfermería, pruebas complementarias realizadas durante el ingreso, datos analíticos y microbiológicos, revisión del tratamiento pautado y protocolo quirúrgico en caso de intervención. Se realizó una revisión por tanto de todo el ingreso del paciente hasta el alta hospitalaria o fallecimiento.

Se incluyeron los pacientes en la base de datos exclusivamente una vez, registrando para cada paciente la existencia de uno o varios aislamientos de EPC en el mismo individuo.

3.5.2. Estudio microbiológico

3.5.2.1. Muestras

Las muestras para análisis microbiológico se obtuvieron de forma protocolizada, procediendo a remitir la muestra del material biológico al departamento de Microbiología Clínica para estudio en los recipientes estériles correspondientes en cada caso.

Se remitieron muestras con la siguiente procedencia y de la siguiente forma:

- Orina: en recipiente estéril más tubo con vacío, desechando la primera parte del chorro y si es posible la primera orina de la mañana. En caso de sonda vesical, se obtuvo la muestra a través de aspirado con jeringa estéril tras desinfección local.
- Herida/absceso: en recipientes o tubos estériles en caso de existir material líquido, o utilizando torundas estériles con medio de transporte (Amies o Stuart) en caso de exudado. Se tomaron las muestras con guantes estériles tras la colocación de campo estéril alrededor de la herida previamente descubierta.
- Heces: en recipiente estéril de boca ancha y sin conservantes, incluyendo una cantidad mínima de 1 g (o 10 mL si existe consistencia líquida).
- Sangre (periférica o de vía venosa central): extracción a ser posible antes de instaurar el tratamiento antibiótico o tras 48 horas de la suspensión, y coincidiendo con el pico febril. Obtención de dos hemocultivos consecutivamente (una extracción en cada brazo); introduciendo la sangre en primer lugar en el frasco anaerobio y después en el frasco aerobio.
- Aparato respiratorio: muestras de esputo, broncoaspirado o lavado broncoalveolar en recipiente estéril.
- Escara o úlcera: obtención de muestra similar al caso de herida/absceso.
- Catéter (punta de vía venosa central): desinfección de la zona cutánea de inserción y retirada completa del catéter, corte del extremo con tijeras estériles y envío de la punta del catéter en recipiente estéril.
- Líquido peritoneal/líquido de drenaje: obtención intraoperatoria de muestra con jeringa estéril, a partir de 3 mL, e introducción posterior en recipiente estéril. La obtención de muestra de drenajes se realizó a través de jeringa y en recipiente estéril, bajo medidas de asepsia.

3.5.2.2. Técnicas microbiológicas

El procesamiento y cultivo de las muestras remitidas se realizó de la siguiente manera en el departamento de Microbiología Clínica:

- Exudados quirúrgicos (herida, escara, etc): siembra en placas de Agar Sangre, Agar Chocolate y medio de enriquecimiento de Tioglicolato.
- Líquidos biológicos (peritoneal, esputo, pus): siembra en placas de Agar Sangre, Agar Chocolate y placas de anaerobios (Kana-Vanco, PEA, Chaedler).
- Orina: siembra con asa calibrada 1/400 mL en medio de Cled Agar.
- Hemocultivos: siembra en medio de enriquecimiento aerobio/anaerobio.

Las placas de Agar Sangre se reincubaron en medio con oxígeno y las placas de Agar Chocolate en medio con dióxido de carbono durante 48 horas, a una temperatura de 35-37°C. La primera lectura de las placas se realizó a las 24 horas.

Al recibir la muestra enviada a Microbiología, se realizó en todos los casos una tinción de Gram. El informe de la tinción de Gram expone la presencia de microorganismos, detallando morfología y coloración adquirida con la tinción; indicando además si están presentes o no leucocitos polimorfonucleares.

Tras el crecimiento de las colonias en las distintas placas de siembra, se realizó el procesamiento. Dicho procesamiento se realizó directamente si sólo se aislaba crecimiento de una única especie bacteriana, en cambio ante la presencia de varias especies se aislaron individualmente y se realizó el procesamiento posteriormente de cada una de ellas por separado.

La identificación de EPC y la determinación del antibiograma correspondiente se realizó mediante el sistema MicroScan "Walk away"[®] (Beckman Coulter), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se incluyeron en el estudio todas las cepas identificadas con concentración mínima inhibitoria (CMI) >0,125 mg/L para ertapenem y meropenem, y CMI >1 mg/L para imipenem, siguiendo las recomendaciones EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (164). Las cepas de EPC aisladas en 2013 y 2014 tuvieron identificación fenotípica según métodos colorimétricos CARBA NP (165), realizándose el estudio de genotipos en el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III de Madrid). Las cepas identificadas a partir de 2015, tuvieron identificación fenotípica con el test inmunocromatográfico OXA-48 Card Letitest (Coris, BioConcept, Bélgica) (166). Cuando el examen inmunocromatográfico fue negativo, se emplearon técnicas de biología molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa o *polymerase chain reaction* (PCR) en tiempo real Xpert Carba-R (Cepheid, Sunnyvale, CA) (167).

Los procedimientos llevados a cabo de forma estandarizada en el laboratorio del departamento de Microbiología Clínica del HULP se realizaron siguiendo las normas de las guías de CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) (168).

3.5.3. Protocolo de actuación de Medicina Preventiva ante EPC

En el HULP existe un protocolo específico de actuación ante pacientes con infección/colonización por EPC (Anexo II). Este protocolo de actuación está coordinado por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de la infección nosocomial del departamento de Medicina Preventiva, siendo fundamental la participación de otros servicios, como Microbiología Clínica para la identificación y caracterización de las EPC. Este protocolo constituye una adaptación específica para el HULP del protocolo de medidas de prevención y control para EPC de la Comunidad de Madrid (estando este basado en otros algoritmos de actuación como el protocolo de medidas IRAS (163) o el de ECDC (159)).

Cuando se identifica una EPC, al constituir una BMR, desde el laboratorio de Microbiología Clínica se lanza un aviso a la planta de hospitalización del paciente y a los facultativos a cargo, para iniciar las medidas de aislamiento protocolarias de la forma más precoz posible. Consisten en unas medidas de aislamiento de contacto (higiene de manos correcta y medidas de barrera), situando al paciente en una habitación individual. Si no se dispone de

habitaciones individuales, se valorará agrupar a los casos con EPC, evaluando los factores de riesgo de cada paciente por separado (potencial transmisibilidad individual de cada caso y cooperación de cada paciente). Las recomendaciones de las medidas de aislamiento de contacto deben colocarse en un lugar bien visible a la entrada a la habitación del paciente, haciendo constar en la historia clínica tal situación de aislamiento preventivo.

El paciente deberá seguir unas medidas de higiene específicas (desinfección diaria con antiséptico), al igual que también será rigurosa la limpieza de la habitación/entorno del paciente. Se restringirán las visitas en la medida de lo posible, debiendo adquirir las mismas precauciones que el personal sanitario aquellos acompañantes de larga duración. Deberán limitarse estrictamente los desplazamientos del paciente, tomando las medidas necesarias en cada caso.

En cuanto al seguimiento del paciente con infección/colonización por EPC, no debe retirarse el aislamiento mientras se mantenga con cultivo positivo (lo cual no debe interferir en la decisión clínica del alta hospitalaria).

Se tomarán muestras de control de heces o de frotis rectal en áreas de alto riesgo (como UCI o Reanimación): semanalmente a todos los pacientes si existen dos o más casos nuevos con infección/colonización por EPC (con sospecha de transmisión nosocomial); y quincenalmente si hay menos de dos pacientes. En otras plantas de hospitalización: cuando aparezcan tres o más casos nuevos con infección/colonización por EPC (con sospecha de transmisión nosocomial), se tomarán muestras a todos los pacientes ingresados; y quincenalmente cuando haya menos de tres pacientes.

Con este protocolo se promueve la comunicación entre los departamentos implicados, entre Microbiología, Medicina Preventiva y el servicio con los pacientes hospitalizados (CGD en este caso); consiguiendo así un inicio más rápido de la puesta en marcha de las medidas preventivas y del tratamiento del paciente si es preciso.

El servicio de Medicina Preventiva realiza un seguimiento diario de cada paciente con infección/colonización por EPC, con cultivos periódicos de control para conocer el estado de dicha positividad para EPC. El aislamiento se suspende con la negativización del cultivo o el alta hospitalaria. Semestralmente se realiza un análisis de los datos de los aislamientos recogidos para tener un control epidemiológico local.

3.5.4. Variables de estudio

3.5.4.1. Análisis de incidencia

Se realizó el cálculo de la incidencia acumulada de infección asociada a EPC en pacientes ingresados en el servicio de CGD. Se incluyeron aquellos pacientes con un ingreso de al menos 48h en el departamento en los cuales se realizó seguimiento de la posible aparición de infección nosocomial. Se utilizaron las siguientes fórmulas:

- Incidencia acumulada anual de infección nosocomial sobre los pacientes ingresados en CGD:

Número total de casos nuevos al año de infección nosocomial en CGD x 100 /
Número total de pacientes ingresados al año en CGD

- Incidencia acumulada anual de infección por EPC sobre las infecciones nosocomiales en CGD:

Número total de casos nuevos al año de infección por EPC en CGD x 100 / Número total de casos nuevos al año de infección nosocomial en CGD

- Incidencia acumulada anual de infección por EPC sobre los pacientes ingresados en CGD:

Número total de casos nuevos al año de infección por EPC en CGD x 100 / Número total de pacientes ingresados al año en CGD

3.5.4.2. Variables demográficas

- Sexo
- Edad
- Procedencia del ingreso (programado/urgente)
- Diagnóstico al ingreso

3.5.4.3. Variables clínicas

• Factores intrínsecos del paciente

Comorbilidades del paciente (presentes previamente al ingreso)

- Alergias medicamentosas (cualquier alergia a fármacos documentada en la historia clínica)
- Hipertensión arterial (diagnóstico establecido previamente, con o sin tratamiento farmacológico)
- Anemia (conocida previamente, en tratamiento o valores de hemoglobina <12 g/dL en mujeres premenopáusicas o <13 g/dL en varones y mujeres posmenopáusicas)
- Diabetes (diabetes mellitus diagnosticada en tratamiento farmacológico)
- Obesidad (reflejada en sus antecedentes o índice de masa corporal-IMC- >30)
- Desnutrición (si no es conocida, valores de albúmina <2,5 g/dL o IMC <18,5)
- Tabaquismo (fumador activo o exfumador desde hace menos de 10 años)
- Cardiopatía (cualquier patología cardiológica previa reflejada en el historial médico)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (diagnóstico establecido previamente)
- Hepatopatía crónica (diagnóstico de cirrosis o hepatopatía con biopsia o datos clínicos de hipertensión portal)
- Insuficiencia renal crónica (diagnóstico previo)
- Patología de vías biliares (cuadros clínicos previos asociados a colelitiasis sintomática)
- Patología digestiva crónica

- Neoplasia sólida (neoplasia maligna activa, en tratamiento o sin obtener criterios de remisión)
- Metástasis sólida (activa, en tratamiento o sin criterios de remisión)
- Radioterapia (tratamiento en los últimos 30 días o efectos secundarios presentes derivados de su administración)
- Inmunodepresión (derivada de inmunodeficiencias, administración de quimioterapia en los últimos 30 días o tratamiento corticoideo equivalente a 20 mg de prednisona al día durante dos semanas)
- Neutropenia (recuento de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$)
- Leucemia o linfoma (enfermedad activa)
- Enfermedad cerebrovascular (antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio)
- Conectivopatía (patología reumatológica)

Índice de Charlson (cálculo del índice de comorbilidad al ingreso del paciente según los datos disponibles, revisando antecedentes en la historia clínica) (169)

Se realizó el cálculo del índice obtenido de la suma total tras asignar una puntuación a cada comorbilidad del paciente (Tabla 7).

Tabla 7. Clasificación del índice de comorbilidad de Charlson.

Patología	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad respiratoria crónica	1
Conectivopatía	1
Úlcera péptica	1
Hepatopatía leve	1
Diabetes mellitus	1
Hemiplejia	2
Insuficiencia renal crónica moderada o grave	2

Diabetes mellitus con afectación orgánica	2
Neoplasia sólida	2
Leucemia o linfoma	2
Hepatopatía moderada o grave	3
Neoplasia sólida con metástasis	6
SIDA	6
PUNTUACIÓN TOTAL	_____

Se consideraron las siguientes definiciones para las comorbilidades a incluir en el índice de Charlson:

- Infarto de miocardio: antecedente previo de tal evento con ingreso.
- Insuficiencia cardíaca: antecedentes de datos clínicos compatibles (disnea de esfuerzo, edemas y/o diferentes datos exploratorios a tratar con diuréticos y otros fármacos que alivien la sintomatología).
- Enfermedad arterial periférica: incluye diferentes patologías arteriales (claudicación intermitente o isquemia arterial crónica, isquemia arterial aguda, cirugía previa de bypass periférico, aneurisma torácica o abdominal con diámetro >6 cm).
- Enfermedad cerebrovascular: antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio.
- Demencia: constatación en la historia clínica de deterioro cognitivo progresivo o evidencia clínica conocida.
- Enfermedad pulmonar crónica: antecedentes de tales patologías respiratorias o evidencia clínica (enfermedades intersticiales, EPOC, asma, etc).
- Enfermedad del tejido conectivo: patología reumatológica conocida.
- Úlcera péptica: con diagnóstico de la enfermedad y necesidad de tratamiento.
- Hepatopatía leve: sin datos de hipertensión portal.
- Diabetes mellitus: con diagnóstico y bajo tratamiento farmacológico.
- Hemiplejía: presente, de cualquier etiología.
- Enfermedad renal moderada o severa: cifras de creatinina habituales a partir de 3 mg/dL o diálisis habitual.
- Diabetes mellitus con afectación orgánica: con afectación de órgano diana (neuropatía, nefropatía, retinopatía). Incluye complicaciones como coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética.
- Neoplasia sólida: tumor maligno sólido localizado, sin metástasis conocida.
- Leucemia: enfermedad activa.
- Linfoma: enfermedad activa.
- Hepatopatía moderada o severa: con datos de hipertensión portal.
- Neoplasia sólida metastásica conocida.

- SIDA: infección por virus VIH con afectación clínica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

• **Factores extrínsecos al paciente** (presentes en los 30 días previos al diagnóstico de infección por EPC, excepto si se especifica otro marco temporal)

- Hospitalización (durante los 12 meses previos)
- Antibioterapia
- Intervención quirúrgica
- Cirugía intraabdominal
- Diálisis
- Procedimiento endoscópico
- Endoscopia digestiva/Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE)
- Trasplante
- Transfusión de hemoderivados
- Colocación de material protésico
- Traqueostomía
- Ventilación mecánica/intubación orotraqueal (a partir de 48h de duración)
- Estancia prolongada en UCI o reanimación (para estancias a partir de 48h de duración)
- Nutrición parenteral
- Catéter venoso central
- Drenaje percutáneo
- Colecistostomía
- Sonda nasogástrica
- Sonda vesical (a partir de 48h de duración)

3.5.4.4. Variables de intervención quirúrgica

- Fecha de la intervención
- Diagnóstico
- Localización de la patología abdominal (esófago, estómago, intestino delgado, colon, recto, hígado, vías biliares, páncreas, perianal, pared abdominal)
- Carácter de la intervención (programada/urgente)
- Procedimiento quirúrgico
- Abordaje (abierto o mínimamente invasivo-abordaje laparoscópico, robótico o endoscópico)
- Grado de contaminación de la cirugía (Tabla 1) (1, 5)
- Administración de profilaxis antibiótica preoperatoria
- Cultivo intraoperatorio
- Clasificación de riesgo anestésico ASA (Tabla 8) (9)

Tabla 8. Clasificación de riesgo anestésico ASA.

Categoría	Definición
ASA I	Paciente sano.
ASA II	Enfermedad sistémica leve sin limitación funcional.
ASA III	Enfermedad sistémica grave con limitación funcional.
ASA IV	Enfermedad sistémica grave incapacitante que supone un riesgo constante para la vida.
ASA V	Moribundo, riesgo de muerte inminente independiente de la intervención.

- Reintervención quirúrgica. Se registraron causa y fecha de la primera y la segunda reintervenciones (sangrado, dehiscencia, absceso, evisceración, obstrucción, fallo multiorgánico, perforación u otra causa). Se registró además si la reintervención tuvo lugar antes o después del diagnóstico de infección por EPC.
- Complicaciones intra- y postoperatorias durante el ingreso. Se registraron de forma independiente las complicaciones postoperatorias, detallando gravedad de las complicaciones según la clasificación Clavien-Dindo (Tabla 9) (170), y por otro lado las complicaciones infecciosas (1, 2, 171) (Tabla 10). Las complicaciones mayores se definieron como aquellas complicaciones de grado 3 o superior según la escala Clavien-Dindo.

Tabla 9. Clasificación Clavien-Dindo de las complicaciones quirúrgicas.

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal que no requiere tratamiento endoscópico, radiológico o quirúrgico. Se permite tratamiento farmacológico con antipiréticos, analgésicos, antieméticos, soluciones hidroelectrolíticas y fisioterapia.
II	Requiere tratamiento farmacológico con fármacos diferentes a los descritos en el grado I.

III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
IIIa	Sin anestesia general.
IIIb	Con anestesia general.
IV	Amenazantes para la vida, requieren ingreso y tratamiento en unidades de cuidados intermedios o cuidados intensivos.
IVa	Disfunción orgánica única.
IVb	Disfunción orgánica múltiple.
V	Muerte del paciente.
Sufijo "d"	Añadir el sufijo al grado correspondiente si el paciente sufre una complicación en el momento del alta.

- Complicaciones intraoperatorias: hemorragia (>500 mL o requerimiento transfusional), perforación, trombosis y otras causas.
- Complicaciones quirúrgicas: hemorragia (requerimiento transfusional o procedimiento quirúrgico, endoscópico o radiológico), dehiscencia de anastomosis (datos clínicos o radiológicos de salida de contenido intestinal a través de anastomosis quirúrgica, bien a través de herida quirúrgica, drenaje o en forma de colección o peritonitis), fístula (comunicación anormal del lumen de la estructura que contiene la anastomosis con otra estructura), estenosis (estrechez del calibre de la anastomosis, con datos clínicos y/o radiológicos de obstrucción intestinal), evisceración (fallo del cierre de pared abdominal tras la apertura de la misma para la intervención, con evidencia clínica y/o radiológica), seroma (colección en la herida quirúrgica en partes blandas bajo la piel sin datos clínicos de infección), íleo (alteración transitoria o prolongada de la motilidad intestinal con incapacidad para la adecuada tolerancia oral y el tránsito intestinal), perforación (documentación clínica o radiológica con salida de contenido intestinal de la luz al exterior).
- Otras complicaciones: cardiovascular (insuficiencia cardíaca, angor, infarto), trombosis (trombosis venosa profunda-TVP, trombosis venosa superficial), respiratoria (insuficiencia respiratoria, derrame pleural, atelectasia pulmonar, tromboembolismo pulmonar-TEP), renal (insuficiencia renal aguda, diálisis) y otras.

Tabla 10. Infecciones nosocomiales.

Tipo	Definición
ISQ incisional superficial	<p>Incluye afectación de piel y/o tejido subcutáneo y ocurre en los primeros 30 días tras la intervención. Puede ser primaria (infección de la herida principal en un paciente con más de una incisión quirúrgica) o secundaria (infección de la herida secundaria o accesoria en un paciente con más de una incisión quirúrgica). Asociando al menos una de las siguientes afirmaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - salida de material purulento a través de la herida quirúrgica. - microorganismos obtenidos de forma aséptica en cultivo a través de la herida quirúrgica. - presencia de algún signo/síntoma de infección: dolor o sensibilidad local, inflamación localizada, eritema, calor. - diagnóstico clínico realizado por el cirujano responsable, incluyendo la posible apertura de la herida quirúrgica.
ISQ incisional profunda	<p>Incluye tejidos blandos profundos a la incisión (afectación de fascia o músculo) y ocurre en los primeros 30 días tras la intervención. Puede ser primaria (infección de la herida principal en un paciente con más de una incisión quirúrgica) o secundaria (infección de la herida secundaria o accesoria en un paciente con más de una incisión quirúrgica). Asociando al menos una de las siguientes afirmaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - salida de material purulento que procede del componente incisional profundo, no procediendo del componente órgano-espacio. - apertura espontánea o por el cirujano responsable de la herida profunda con o sin cultivo positivo, y algún signo/síntoma de infección (fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, dolor o sensibilidad local). - presencia de absceso u otra evidencia clínica de infección del componente incisional profundo, identificada durante la exploración física, la reintervención, el examen radiológico o histológico. - diagnóstico clínico realizado por el cirujano responsable, incluyendo la posible apertura de la herida quirúrgica.
ISQ órgano-cavitaria	<p>Afectación de cualquier parte del organismo más profunda a fascia o músculo que ha sido abierta o manipulada durante la intervención. Ocurre en los primeros 30 días tras la intervención. Asociando al menos una de las siguientes afirmaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - salida de material purulento a través de un drenaje colocado en el compartimento órgano/espacio. - microorganismos obtenidos de forma aséptica en cultivo procedente de líquido/tejido del compartimento órgano/espacio.

	<ul style="list-style-type: none"> - presencia de absceso u otra evidencia clínica de infección del compartimento órgano/espacio, identificada durante la exploración física, la reintervención, el examen radiológico o histológico. - diagnóstico de la infección órgano-cavitaria por un facultativo.
ITU	<p>Se realizó el diagnóstico de ITU al cumplir los escenarios 1 o 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de al menos uno de los siguientes signos o síntomas sin otra causa conocida: fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, urgencia miccional, tenesmo, disuria o dolor suprapúbico. Asociando además urocultivo positivo con ≥ 100.000 UFC/mm³ de un máximo de dos especies de microorganismos. 2. Presencia de al menos dos de los siguientes signos o síntomas sin otra causa conocida: fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, urgencia miccional, tenesmo, disuria o dolor suprapúbico. Asociando además uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - positividad del test rápido para esterasa leucocitaria/nitritos. - piuria (definida como ≥ 10 leucocitos/mm³ o ≥ 3 leucocitos/campo de gran aumento). - positividad de la tinción de Gram para microorganismos. - aislamiento repetido del mismo microorganismo en dos urocultivos diferentes con ≥ 100 UFC/mL. - ≤ 10.000 UFC/mL de un único microorganismo en un paciente bajo tratamiento con un antibiótico eficaz para ITU. - diagnóstico médico de ITU. - prescripción médica de un tratamiento adecuado para ITU.
Neumonía	<p>Paciente sin patología subyacente con presencia en al menos dos radiografías de tórax de un infiltrado nuevo o un infiltrado progresivo y persistente, una consolidación o una cavitación; y que asocia algún criterio clínico: fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, leucopenia (<4.000 leucocitos/mm³), leucocitosis (≥ 12.000 leucocitos/mm³) o alteración mental no explicada por otras causas.</p> <p>Si asocia dos de los siguientes criterios, es diagnóstico clínico definitivo; si asocia un criterio y además confirmación microbiológica (hemocultivos, esputo, cepillado bronquial, lavado broncoalveolar, aspiración transtraqueal, biopsia, etc), es diagnóstico confirmatorio de neumonía por un microorganismo específico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nuevo esputo de aspecto purulento, o cambio en las características del esputo, o aumento de secreciones respiratorias. - tos nueva o que empeora, o disnea, o taquipnea. - roncus. - empeoramiento del intercambio gaseoso, aumento de los requerimientos de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$) o ayuda en la ventilación.

**Bacteriemia/
bacteriemia
asociada a
catéter**

Se realizó el diagnóstico de bacteriemia primaria al cumplir los escenarios 1 o 2:

1. Aislamiento en al menos un hemocultivo de un microorganismo (excluyendo flora cutánea habitual como posible contaminante) sin relación con foco infeccioso en otro lugar.
2. Presencia de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, tiritona o hipotensión, y exclusión de otro foco como origen de los datos clínicos o de laboratorio; asociando un criterio de los siguientes:
 - Aislamiento del mismo contaminante de la piel (sin relación con otro foco infeccioso) en dos hemocultivos diferentes obtenidos en dos momentos distintos.
 - Aislamiento del contaminante de la piel en un hemocultivo de paciente portador de catéter intravascular, habiéndose prescrito tratamiento antibiótico.
 - Resultado positivo para prueba de identificación de antígenos en sangre para microorganismo sin relación con otro foco infeccioso.

Se realizó el diagnóstico de bacteriemia secundaria si se aisló un microorganismo relacionado con un foco infeccioso en otro lugar.

Se realizó el diagnóstico de bacteriemia asociada a catéter si el microorganismo aislado en los hemocultivos obtenidos de paciente portador de catéter intravascular coincide con el microorganismo identificado en dicho catéter.

ISQ: infección de sitio quirúrgico; ITU: infección de tracto urinario.

3.5.4.5. Variables microbiológicas

- Fecha del aislamiento (primer aislamiento o primer aislamiento relevante, de la fuente principal de la infección asociada a EPC, excluyendo aislamientos asociados a colonización).
- Fuente principal de la infección (ISQ, IIA, bacteriemia primaria/bacteriemia asociada a catéter, neumonía, ITU). Se incluyeron en IIA todas las IIA sin utilizar la terminología complicada o no complicada, que hace referencia a la localización anatómica de la infección (IIA limitada a la víscera afectada o IIA que se extiende a un área estéril del abdomen), si bien no evalúa la gravedad de la IIA ni la situación clínica del paciente (156, 172).
- Presentación de la infección como shock séptico (el diagnóstico clínico se realizó por el facultativo responsable del paciente).

Se definió shock séptico como:

Situación de fallo hemodinámico caracterizado por hipotensión arterial persistente no atribuible a otras causas a pesar de una adecuada resucitación con volumen,

siendo presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial media <60 o reducción en presión arterial sistólica >40 mmHg a partir de la presión arterial basal (173).

- Localización del aislamiento (herida quirúrgica, exudado, absceso, hemocultivo, orina, drenaje, catéter, úlcera o escara, broncoaspirado o esputo, u otra localización).
- Aislamiento de EPC en varias muestras y número de muestras.
- Especie aislada, segunda especie (EPC).
- Clase de carbapenemasa, segunda carbapenemasa (EPC).
- Antibiógrama y patrón de resistencias (en el antibiógrama el informe apareció con las sensibilidades a los antibióticos, clasificando a la EPC en sensible, intermedio o resistente a cada uno de dichos antibióticos. En la recogida final de datos se analizó únicamente si la EPC era sensible o resistente a cada antibiótico, clasificando de forma estricta como resistente en caso de ser informado como sensibilidad intermedia para un fármaco concreto).
- Otros microorganismos aislados previamente a la identificación de EPC (bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas y/o hongos).
- Asociación de otros BMR (aislamiento o no de bacterias productoras de BLEE).

3.5.4.6. Variables del tratamiento y control de la infección

- Tratamiento antibiótico previo al ingreso actual.
- Profilaxis antibiótica preoperatoria y antibiótico administrado.
- Tratamiento antibiótico en el ingreso, previo al diagnóstico de infección por EPC.
- Tratamiento antibiótico en el ingreso, posterior al diagnóstico de infección por EPC (tratamiento dirigido a EPC). Tratamiento en régimen de monoterapia o terapia combinada.
- Duración de la antibioterapia prescrita dirigida a EPC.
- Tratamiento antibiótico empírico adecuado (analizando sensibilidades del antibiógrama).
- Tratamiento antibiótico dirigido a EPC adecuado (analizando sensibilidades del antibiógrama).
- Cambio de antibioterapia empírica y causa (sospecha de resistencia, resistencia documentada, falta de respuesta clínica, efectos adversos, final de ciclo, otra causa indeterminada).
- Respuesta clínica al tratamiento (curación con tratamiento inicial, curación con tratamiento antibiótico adicional, curación con tratamiento quirúrgico adicional, no resolución, no valorable, exitus).

3.5.4.7. Variables del seguimiento

- Fecha de ingreso
- Fecha de alta hospitalaria
- Estancia hospitalaria global (días)
- Estancia postoperatoria (días)

- Tiempo de ingreso hasta infección por EPC
- Mortalidad a 30 días (tras diagnóstico de infección por EPC)
- Fecha de fallecimiento
- Reingreso hospitalario a 90 días
- Fecha de reingreso
- Coste total del ingreso por paciente (euros, €)

3.6. Fuentes de información

- Datos de filiación, demográficos: base de datos informatizada del hospital, sistema informático-intranet Hygeia/Nostradamus.
- Comorbilidades, antecedentes, ingresos previos, reingresos: historial clínico del paciente, evolutivos diarios de los facultativos, evolutivos de Urgencias.
- Procedimientos diagnóstico-terapéuticos del ingreso actual: base de datos informatizada del hospital, sistema informático-intranet Hygeia/Nostradamus, historial clínico del paciente, evolutivos diarios de los facultativos, evolutivos de Urgencias, informes de pruebas complementarias específicas por parte del departamento correspondiente (Análisis Clínicos, Microbiología Clínica, Anatomía Patológica, Aparato Digestivo, Radiodiagnóstico, Medicina Preventiva).
- Intervenciones quirúrgicas: protocolo quirúrgico, historial clínico del paciente, evolutivos de enfermería de quirófano/reanimación, protocolo de anestesia intraoperatoria.
- Complicaciones postoperatorias del ingreso actual: historial clínico del paciente, evolutivos diarios de los facultativos, evolutivos de enfermería de planta de hospitalización/reanimación.
- Tratamiento antibiótico administrado: historial clínico del paciente, evolutivos diarios de los facultativos.
- Antibiógrama, datos microbiológicos, aislamientos: base de datos informatizada del hospital, sistema informático-intranet Hygeia/Nostradamus, departamento de Microbiología Clínica, departamento de Medicina Preventiva.
- Evolución clínica: historial clínico del paciente, evolutivos diarios de los facultativos, evolutivos de enfermería de planta de hospitalización/reanimación.
- Datos para el cálculo de la incidencia de infección: sistema informático-intranet Hygeia/Nostradamus, departamento de Medicina Preventiva del HULP.
- Costes del ingreso: Dirección-Gerencia (departamento de Gestión Económica) del HULP.

3.7. Análisis estadístico

Una vez finalizado el estudio, se procedió al cierre de la base de datos para su análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Se estudiaron las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, así como las medidas de tendencia central y dispersión según la normalidad (media, desviación típica) o no normalidad (mediana, rango intercuartílico-RIQ) de las variables cuantitativas. El estudio de la normalidad de las variables se realizó utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se incluyeron los intervalos de confianza (IC) al 95% para las principales variables cuantitativas de resultados asociadas al objetivo principal y las principales variables secundarias. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizaron el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fischer (si en más del 20% de las celdas de las tablas de contingencia de 2x2 se obtuvieron unos valores esperados menores a 5). Para el estudio de las variables paramétricas se utilizó el test de *t* de Student, empleando la prueba de Mann-Whitney o de Wilcoxon para las variables no paramétricas. En todos los casos las comparaciones se realizaron utilizando test de hipótesis que consideraron diferencias estadísticamente significativas de forma bilateral con valores de $p < 0,05$.

Para analizar los factores de riesgo de adquisición de IIA por EPC, se llevó a cabo un estudio tipo caso-control. Para ello se seleccionaron controles de pacientes ingresados en el servicio de CGD en el mismo periodo de estudio con IIA por enterobacterias sensibles. La forma de selección de los controles se realizó obteniendo pacientes comparables en cuanto a edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson y origen/localización de IIA, (colon, recto, páncreas, vías biliares, etc). En caso de existir mayor número de individuos a seleccionar de los necesarios como posibles controles respecto a cada localización IIA, se seleccionaron aquellos con variables edad (primero) e índice de Charlson (segundo) más similares. Para el cálculo del tamaño muestral, se tuvo en cuenta la prevalencia de la exposición previa al principal factor de riesgo, la antibioterapia previa (incluyendo también exposición a carbapenémicos, principal grupo de antibióticos de riesgo), según estudios previos con alto volumen de casos (174, 175). Teniendo en cuenta que el número de casos con IIA asociada a EPC era fijo, y para realizar los análisis con un nivel de confianza del 95%, detectar una odds ratio igual o superior a 2 y con una potencia estadística de al menos el 80%; se incluyeron controles según un esquema 3:1 (120 controles y 40 casos) para asegurar así la potencia de los análisis.

En el estudio tipo caso-control se realizó inicialmente el análisis bivalente, identificando aquellas variables con significación estadística. Posteriormente se incluyeron dichas variables en un modelo de regresión logística binaria para identificar las variables predictoras independientes, según el procedimiento "introducir por pasos" (o *stepwise regression*). Se estudiaron adicionalmente posibles interacciones entre variables (factores de confusión o modificadores del efecto). En el modelo de regresión logística se incluyó un número máximo de variables teniendo en cuenta la existencia de al menos 10 casos por variable (número de eventos por variable), siguiendo las recomendaciones de Peduzzi (176). Por lo tanto, con 40 casos y 120 controles, se incluyeron hasta 4 variables en el modelo final de regresión logística. La validez del modelo se evaluó utilizando la prueba de Hosmer-Lemeshow (prueba de la bondad del ajuste) para el estudio de la calibración (grado en que la probabilidad predicha coincide con la observada), y el área bajo la curva ROC o COR (*receiver-operating-characteristic* o característica operativa del receptor) para

el estudio de la discriminación (grado en que el modelo distingue entre individuos en los que ocurre el evento y los que no).

Se desarrolló una escala de puntuación o *score* de riesgo como modelo predictivo de la aparición de IIA por EPC según el método propuesto por Sullivan et al. (177), constituyendo así una escala con aplicación práctica a pacientes con IIA. Esta escala de puntuación incluyó como factores aquellas variables predictoras independientes obtenidas en el modelo de regresión logística, asignando una puntuación fija a cada factor tras la ponderación de los coeficientes de regresión correspondientes. Dicho *score* también permite obtener una probabilidad de riesgo aproximada de la aparición del evento en la población a estudio. La precisión del *score* fue evaluada mediante parámetros de validez interna de prueba diagnóstica al aplicar dicha escala a la muestra estudiada: área bajo la curva ROC y puntuaciones de sensibilidad (S) y especificidad (E).

Para el procesamiento de los datos y la realización del análisis se utilizó el software de datos estadísticos SPSS® versión 25 (*Statistical Package for the Social Sciences*, Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Fortaleza, Brasil; Octubre de 2013), así como con la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales y a la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica. El tratamiento, comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos, Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

Todos los investigadores aceptaron las normas éticas nacionales e internacionales sobre investigación.

El proyecto de tesis doctoral fue sometido a la evaluación del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HULP, siendo aprobado al considerarse ética y metodológicamente aceptable (Anexo III). Cualquier dato requerido por el protocolo puede estar sujeto a auditorías por organizaciones independientes y/o las autoridades competentes, pero la confidencialidad de los datos es siempre una condición indispensable, siendo su utilización única y exclusivamente para los fines protocolizados y comunicados a las autoridades.

4.1. Evaluación beneficio-riesgo

Debido al carácter observacional (no intervencionista en ningún caso), el presente estudio no generó ningún riesgo sobre los sujetos estudiados, ya que no se aplicó a los pacientes ningún cambio en el tratamiento ni en los procedimientos diagnósticos fuera de la práctica clínica habitual. En consecuencia, el beneficio recibido por los pacientes fue debido a las condiciones propias de su tratamiento, el cual es independiente del estudio, y que forma parte de la práctica habitual del médico.

4.2. Confidencialidad de los datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tuvieron acceso a los mismos el investigador y los directores del trabajo, el CEIm del HULP, las autoridades sanitarias pertinentes y los responsables del análisis de los mismos.

El contenido de las hojas de recogida de datos, así como la base de datos donde se registró la información, fueron codificados y protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, fueron considerados estrictamente confidenciales, no siendo revelados a terceros excepto a los especificados en el párrafo anterior.

En todo momento los datos obtenidos y el tratamiento posterior de la información, se llevó a cabo de forma anónima y manteniéndose la confidencialidad. Se asignó a cada historia clínica un número de registro quedando guardado en un fichero de acceso restringido, pudiendo acceder a él únicamente las personas pertenecientes al estudio.

Se procedió en todo momento al cumplimiento riguroso de la legislación vigente, la normativa reguladora de protección de datos de carácter personal (Reglamento General de Protección de Datos, Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016).

4.3. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

Teniendo en cuenta que el estudio realizado tiene un diseño de tipo observacional, no se aplicó ningún tipo de intervención, ya sea diagnóstica o terapéutica fuera de la realizada dentro de la práctica clínica habitual. El trabajo realizado consistió en la recogida de datos de la historia clínica de pacientes seleccionados en los que ya está asignada, por la práctica habitual de la medicina, una estrategia terapéutica concreta, no existiendo por tanto ninguna posibilidad de interferencia con los hábitos de prescripción del médico.

5. RESULTADOS

5.1. Incidencia de infecciones por EPC en el servicio de CGD

En el periodo 2013 a 2018 se identificaron 67 casos de pacientes con infección asociada a EPC en el servicio de CGD, pudiéndose observar la evolución temporal de los aislamientos en la Tabla 11. Teniendo en cuenta el número total de pacientes ingresados al año en CGD y el número total de pacientes con infección nosocomial al año en CGD, se calcularon la incidencia acumulada anual de infección nosocomial, la incidencia acumulada anual de infecciones por EPC sobre las infecciones nosocomiales y la incidencia acumulada anual de infecciones por EPC sobre el total de pacientes ingresados.

Tabla 11. Incidencia de infecciones por EPC en el servicio de CGD.

Variable	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Infecciones por EPC (n)	4	11	14	18	8	12
Infecciones nosocomiales (n)	242	301	317	343	168	188
Pacientes ingresados (n)	1754	1907	1953	1979	1941	1833
Incidencia anual infección nosocomial (%)	13,8	15,8	16,2	17,3	8,6	10,2
Incidencia anual infección por EPC sobre infección nosocomial (%)	1,6	3,6	4,4	5,2	4,8	6,4
Incidencia anual infección por EPC sobre pacientes ingresados (%)	0,2	0,6	0,7	0,9	0,4	0,6

5.2. Perfil clínico del paciente con infección por EPC

5.2.1. Características demográficas

- Del total de 67 pacientes incluidos en el estudio, 38 fueron varones (56,7%) y 29 mujeres (43,3%).
- La edad media de la población fue de $68,7 \pm 13,1$ años, siendo la edad media en varones de $69,9 \pm 13,7$ años y en mujeres de $67,1 \pm 12,3$ años.
- En 36 pacientes (53,7%) el ingreso fue programado, siendo de carácter urgente en 31 casos (46,3%).
- Considerando el diagnóstico al ingreso, destacó la patología colorrectal con 22 casos (32,8%), seguida de la pancreática con 12 pacientes (17,9%), y de la asociada a las vías biliares con 12 pacientes (17,9%) (Tabla 12).

RESULTADOS

Tabla 12. Pacientes con infección por EPC ingresados en el servicio de CGD.

Nº.	Sexo	Edad	Charlson	Diagnóstico	Procedimiento quirúrgico	Fuente
1	Mujer	74	2	Síndrome compartimental abdominal	Laparotomía descompresiva	ITU
2	Varón	95	4	Hernia crural incarcerada	Hernioplastia	HQ
3	Mujer	66	3	Eventración paraestomal	Eventroplastia	IIA
4	Varón	75	6	Perforación ileal	Resección intestinal	IIA
5	Mujer	78	5	Hematoma preperitoneal	Lavado + drenaje	IIA
6	Mujer	72	5	Colecistitis aguda	-	IIA
7	Varón	82	5	Colangitis	-	ITU
8	Mujer	72	5	Colangitis	-	IIA
9	Varón	74	4	Coleperitoneo	Lavado + drenaje	IIA
10	Varón	80	5	Colecistitis aguda	-	IIA
11	Varón	43	3	Colelitiasis	Colecistectomía laparoscópica	ITU
12	Mujer	57	0	Estenosis de vía biliar	Hepaticoyeyunostomía Y-Roux	IIA
13	Mujer	65	3	Neoplasia de vesícula biliar	Colecistectomía + r. hepática + hemicolectomía derecha	HQ
14	Varón	83	1	Colelitiasis	-	IIA
15	Mujer	91	7	Coleocolitiasis	Coleodotomía + coledocoduodenostomía	HQ
16	Mujer	50	1	Colecistitis aguda	Colecistectomía laparoscópica	IIA
17	Varón	48	1	Colecistitis aguda	Colecistectomía laparoscópica	IIA

RESULTADOS

Nº.	Sexo	Edad	Charlson	Diagnóstico	Procedimiento quirúrgico	Fuente
18	Mujer	54	2	Colangiocarcinoma	Colecistectomía + r. hepática + hepaticoyeyunostomía	IIA
19	Varón	78	6	Absceso hepático	-	IIA
20	Mujer	77	3	Neoplasia de colon	Hemicolectomía derecha	HQ
21	Varón	52	3	Enfermedad de Crohn	Resección ileocecal	NEU
22	Varón	88	5	Neoplasia de colon	Hemicolectomía derecha	BAC
23	Varón	89	10	Eventración parietal	Eventroplastia + resección cólica	ITU
24	Varón	64	11	Dehiscencia de anastomosis	Sutura primaria + ileostomía	IIA
25	Varón	63	0	Neoplasia de colon	Hemicolectomía izquierda	IIA
26	Varón	43	6	Perforación de colon	Resección cólica + colostomía	IIA
27	Mujer	73	9	Perforación de colon	Hemicolectomía derecha + ileostomía	IIA
28	Mujer	76	7	Neoplasia de colon	Hemicolectomía izquierda + colostomía	IIA
29	Varón	43	0	Diverticulitis aguda	Lavado + drenaje	HQ
30	Varón	70	9	Fístula cólica	-	IIA
31	Varón	59	3	Perforación de colon	Hemicolectomía izquierda + colostomía	IIA
32	Varón	66	5	Neoplasia de vejiga	Cistoprostatectomía radical	IIA
33	Mujer	53	1	Fístula cólica + prolapso colostomía	Sigmoidectomía + colostomía	HQ
34	Varón	74	5	Neoplasia de colon	Hemicolectomía derecha	ITU
35	Varón	73	11	Neoplasia de recto	Colostomía	ITU

RESULTADOS

Nº.	Sexo	Edad	Charlson	Diagnóstico	Procedimiento quirúrgico	Fuente
36	Varón	69	13	Neoplasia gástrica	Gastrectomía subtotal + linfadenectomía	IIA
37	Varón	76	10	Neoplasia gástrica	Gastrectomía total + yeyunostomía	IIA
38	Mujer	77	1	Isquemia mesentérica	Resección intestinal	NEU
39	Mujer	87	1	Obstrucción intestinal	Enterotomía	ITU
40	Varón	76	5	Ileostomía terminal	Reconstrucción de tránsito intestinal	IIA
41	Mujer	65	4	Eventración	Eventroplastia	IIA
42	Varón	87	4	Obstrucción intestinal	Resección intestinal	HQ
43	Mujer	68	5	Obstrucción intestinal	Reconstrucción de tránsito intestinal	HQ
44	Mujer	79	4	Obstrucción intestinal	Adhesiolisis	HQ
45	Varón	78	5	Neoplasia de páncreas	Duodenopancreatectomía cefálica	IIA
46	Varón	53	1	Neoplasia de páncreas	Duodenopancreatectomía cefálica	HQ
47	Varón	64	0	Pancreatitis aguda necrotizante infectada	Necrosectomía pancreática	IIA
48	Mujer	45	3	Quiste pancreático complicado	Lavado + drenaje	IIA
49	Varón	81	4	Neoplasia de páncreas	Duodenopancreatectomía cefálica	IIA
50	Mujer	71	1	Pancreatitis aguda necrotizante infectada	Necrosectomía pancreática	IIA
51	Varón	54	0	Pancreatitis aguda necrotizante infectada	Necrosectomía pancreática + colecistectomía	IIA
52	Varón	73	4	Neoplasia de páncreas	Duodenopancreatectomía cefálica	IIA
53	Mujer	81	3	Neoplasia de páncreas	Duodenopancreatectomía cefálica	HQ

RESULTADOS

Nº.	Sexo	Edad	Charlson	Diagnóstico	Procedimiento quirúrgico	Fuente
54	Varón	65	4	Pancreatitis aguda necrotizante infectada	Necrosectomía pancreática + colecistectomía	IIA
55	Varón	79	6	Neoplasia de páncreas	Duodenopancreatectomía cefálica	IIA
56	Varón	64	6	Neoplasia de páncreas	Duodenopancreatectomía cefálica	IIA
57	Varón	84	6	Neoplasia de recto	Amputación abdominoperineal	HQ
58	Varón	81	7	Neoplasia de recto	Amputación abdominoperineal	IIA
59	Mujer	47	8	Neoplasia de recto	Resección anterior baja + ileostomía	IIA
60	Mujer	46	3	Neoplasia de recto	Resección anterior baja + ileostomía	IIA
61	Varón	54	3	Neoplasia de recto	Resección anterior baja	IIA
62	Mujer	62	4	Recidiva de neoplasia de recto	Nefrectomía parcial + ureterectomía	IIA
63	Mujer	77	0	Gangrena de Fournier	Desbridamiento	ITU
64	Mujer	61	0	Hidrosadenitis perianal	Extirpación + colgajo	HQ
65	Varón	75	3	Infección de herida quirúrgica	-	HQ
66	Mujer	58	1	Absceso + fistula perianal	Drenaje quirúrgico	HQ
67	Mujer	63	1	Cordoma sacro	Exenteración pélvica posterior	HQ

BAC: bacteriemia primaria/bacteriemia asociada a catéter; HQ: herida quirúrgica; IIA: infección intraabdominal; ITU: infección de tracto urinario; NEU: neumonía; R.: resección.

5.2.2. Factores intrínsecos del paciente

Los factores intrínsecos del paciente analizados aparecen detallados en la Tabla 13, representando aquellas variables como comorbilidades presentes al ingreso en cada caso. La mediana del índice de Charlson en la población a estudio fue de 4 [RIQ 1-6].

Tabla 13. Factores intrínsecos y extrínsecos al paciente con infección por EPC.

Factor intrínseco	N	%	Factor extrínseco	N	%
Alergias medicamentosas	8	11,9	Hospitalización	34	64,2
Hipertensión arterial	37	55,2	Antibioterapia	67	100
Anemia	13	19,4	Intervención quirúrgica	59	88
Diabetes mellitus	17	25,4	Cirugía intraabdominal	52	77,6
Obesidad	13	19,4	Diálisis	8	11,9
Desnutrición	8	11,9	Procedimiento endoscópico	29	43,3
Tabaquismo	17	25,4	Endoscopia digestiva	17	25,4
Cardiopatía	13	19,4	CPRE	15	22,2
EPOC	7	10,4	Trasplante	0	0
Hepatopatía crónica	10	14,9	Transfusión de hemoderivados	31	46,3
Insuficiencia renal crónica	11	16,4	Colocación de material protésico	7	10,4
Patología de vías biliares	14	20,9	Traqueostomía	5	7,5
Patología digestiva crónica	14	20,9	Ventilación mecánica/intubación	14	20,9
Neoplasia sólida	30	44,8	Estancia prolongada en UCI/REA	25	37,3
Metástasis sólida	8	11,9	Nutrición parenteral	34	59,7
Radioterapia	6	9	Catéter venoso central	37	55,2
Inmunodepresión	22	32,8	Drenaje percutáneo	54	80,6
Neutropenia	0	0	Colecistostomía	6	9
Leucemia o linfoma	0	0	Sonda nasogástrica	28	41,8
Enfermedad cerebrovascular	0	0	Sonda vesical	55	82,1
Conectivopatía	1	1,5			

5.2.3. Factores extrínsecos al paciente

Los factores extrínsecos aparecen descritos en la Tabla 13, correspondientes a aquellos tratamientos y procedimientos diagnóstico-terapéuticos realizados en cada caso. La hospitalización previa se analiza en el marco temporal de 12 meses anterior a la infección por EPC, debiendo estar presente el resto de variables analizadas en los 30 días previos a dicha infección.

5.2.4. Factores de intervención quirúrgica

- Teniendo en cuenta el diagnóstico y el procedimiento quirúrgico realizado en cada caso, estas variables se muestran en detalle en la Tabla 12.
- Se intervinieron 59 de los 67 pacientes (88%), siendo el carácter de la cirugía programada en 35 casos (59,3%) y urgente en 24 pacientes (40,7%).
- El abordaje quirúrgico fue a través de cirugía abierta en 47 casos (79,7%) y mediante cirugía mínimamente invasiva en 12 (20,3%).
- Se registró la administración de la profilaxis antibiótica preoperatoria en 58 casos (98,3%). Se realizó toma de cultivo intraoperatoriamente en 24 pacientes (40,7%).
- En cuanto al riesgo anestésico de los pacientes intervenidos (Fig. 10), la categoría ASA III fue la más común con 35 casos (59,3%).

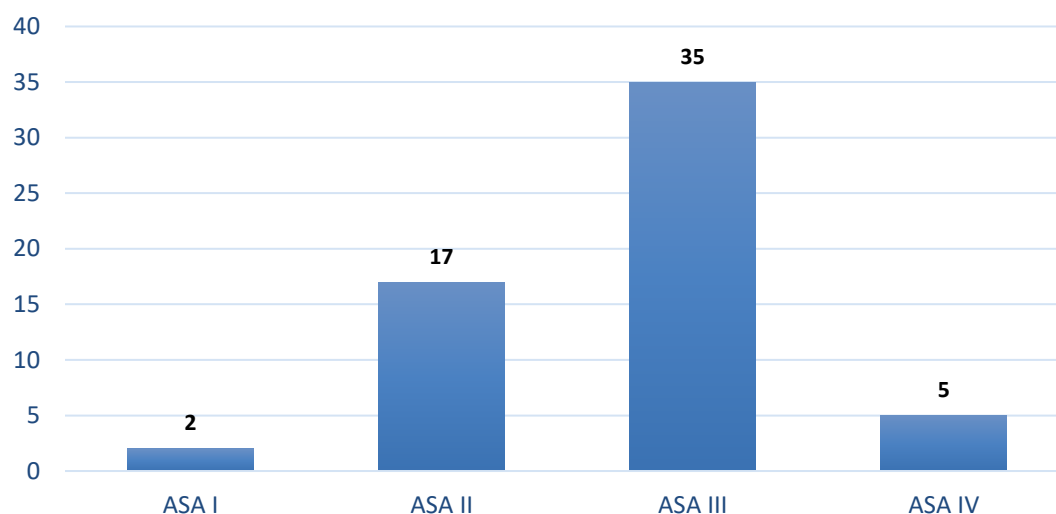


Fig. 10. Clasificación de riesgo anestésico ASA en la población a estudio.

- Analizando el grado de contaminación de la cirugía (Fig. 11), destacaron las intervenciones con cirugía contaminada, con 31 sobre 59 casos (52,5%).

RESULTADOS

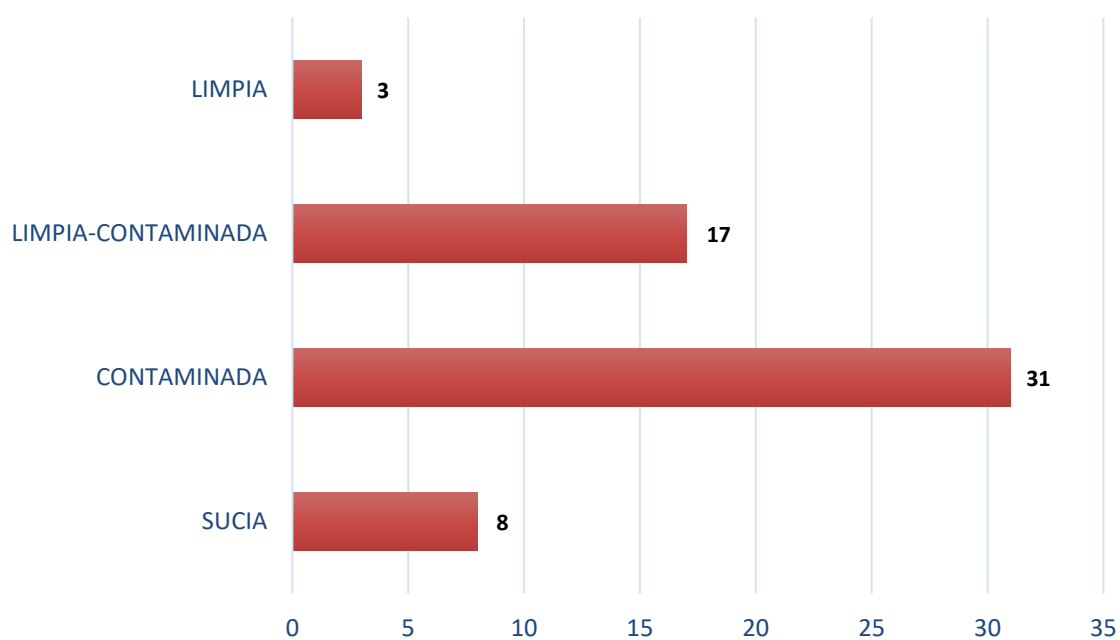


Fig. 11. Clasificación de intervenciones según el grado de contaminación de la cirugía.

- Respecto a la localización (Fig. 12), las intervenciones más frecuentes fueron aquellas relacionadas con patologías del área colorrectal, 21 pacientes (35,6%), y pancreática, 12 casos (20,3%).

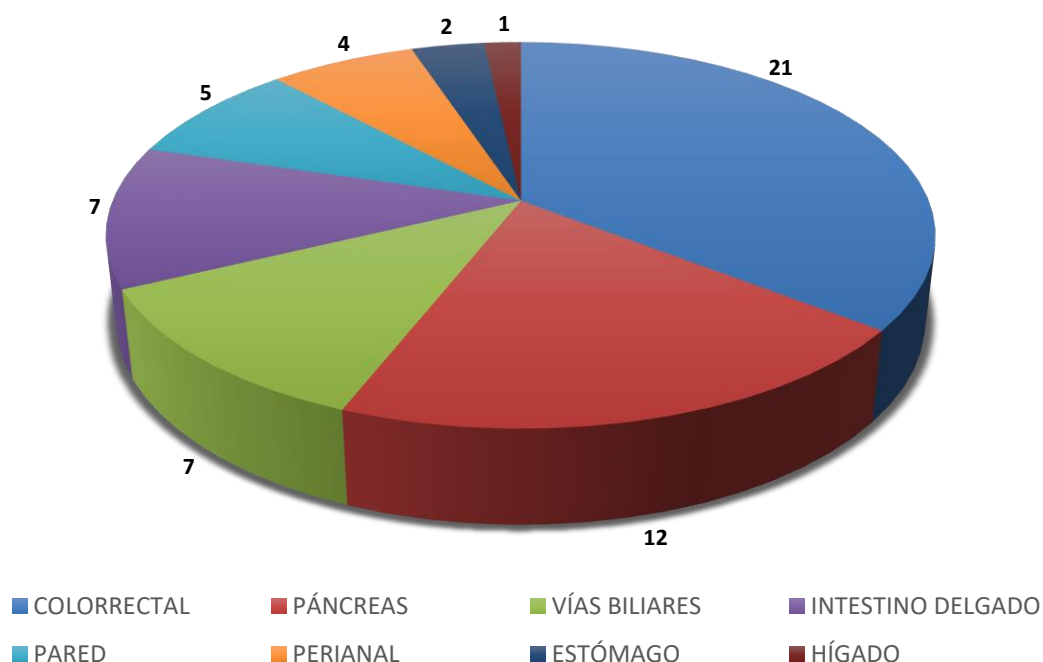


Fig. 12. Clasificación de intervenciones según la localización de la patología.

RESULTADOS

- Se identificaron 27 pacientes (45,8%) a los que se sometió a una reintervención quirúrgica al menos, realizándose la reintervención en 19 casos (70,4%) previamente a la infección por EPC, y posteriormente en 8 (29,6%). Las causas de las reintervenciones se detallan en la Fig. 13. En 5 pacientes (8,5% del total de operados y 18,5% del total de reintervenidos) se realizó al menos una segunda reintervención, con los siguientes diagnósticos: dehiscencia de anastomosis, perforación, isquemia intestinal, necrosis de colgajo, incontinencia grave.

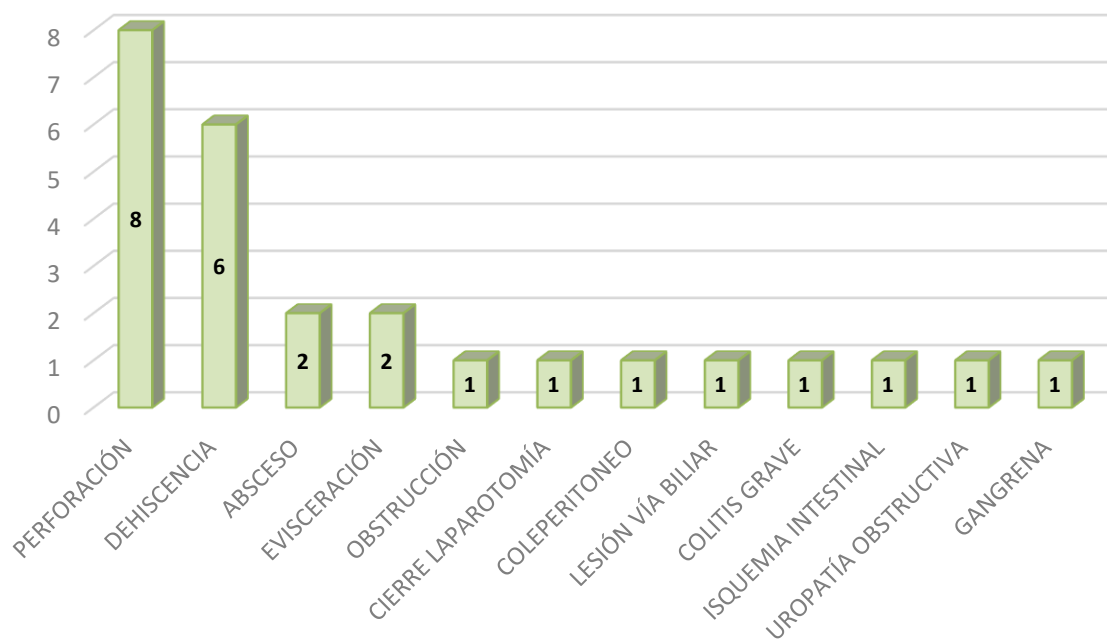


Fig. 13. Clasificación de reintervenciones quirúrgicas según diagnóstico.

5.2.5. Complicaciones

- Al estudiar los pacientes con intervención quirúrgica, se identificó alguna complicación intraoperatoria en 3 de los 59 pacientes operados (5,1%): hemorragia intraoperatoria (2) y lesión uretral.
- Analizando la gravedad de las complicaciones en los pacientes operados según la clasificación Clavien-Dindo (Fig. 14), todos los pacientes tuvieron alguna complicación de grado 2 o superior. Existieron complicaciones mayores (Clavien-Dindo ≥ 3) en 38 de 59 pacientes (64,4%).
- En 40 pacientes de 59 operados (67,8%) se objetivaron complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio. Las complicaciones quirúrgicas globales se analizan en detalle en la Fig. 15.

RESULTADOS

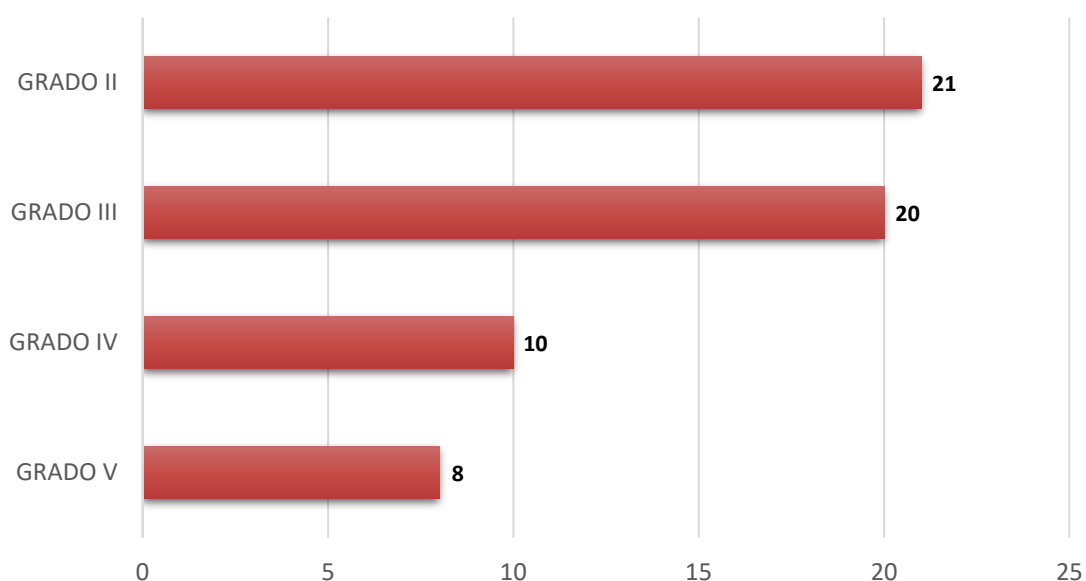


Fig. 14. Clasificación de complicaciones quirúrgicas postoperatorias según Clavien-Dindo.

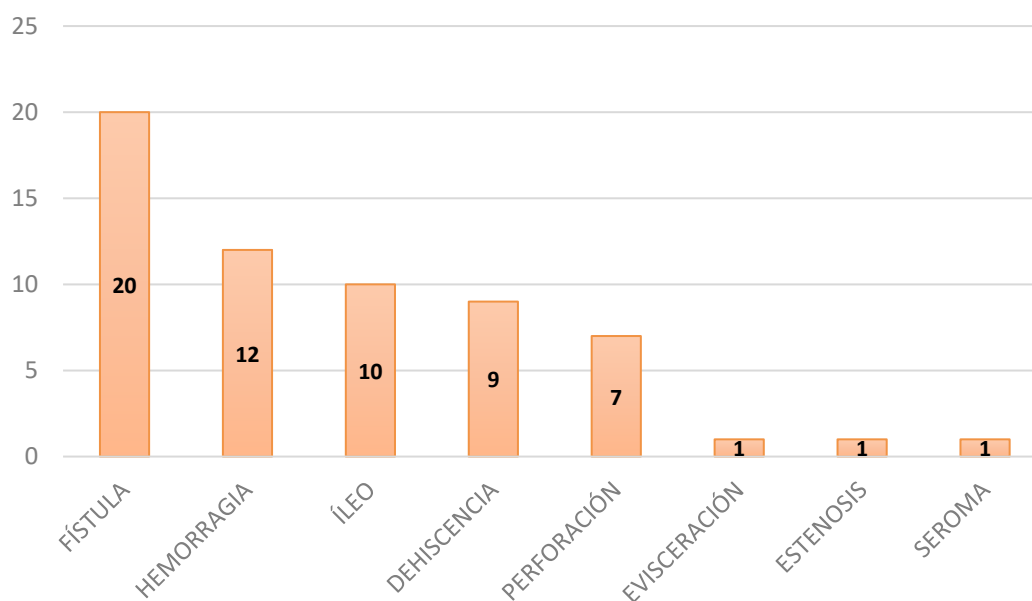


Fig. 15. Clasificación de complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio.

- Los 69 pacientes ingresados tuvieron alguna complicación infecciosa nosocomial, mostrándose en detalle en la Fig. 16.
- El resto de complicaciones durante el ingreso se muestran en la Fig. 17.

RESULTADOS

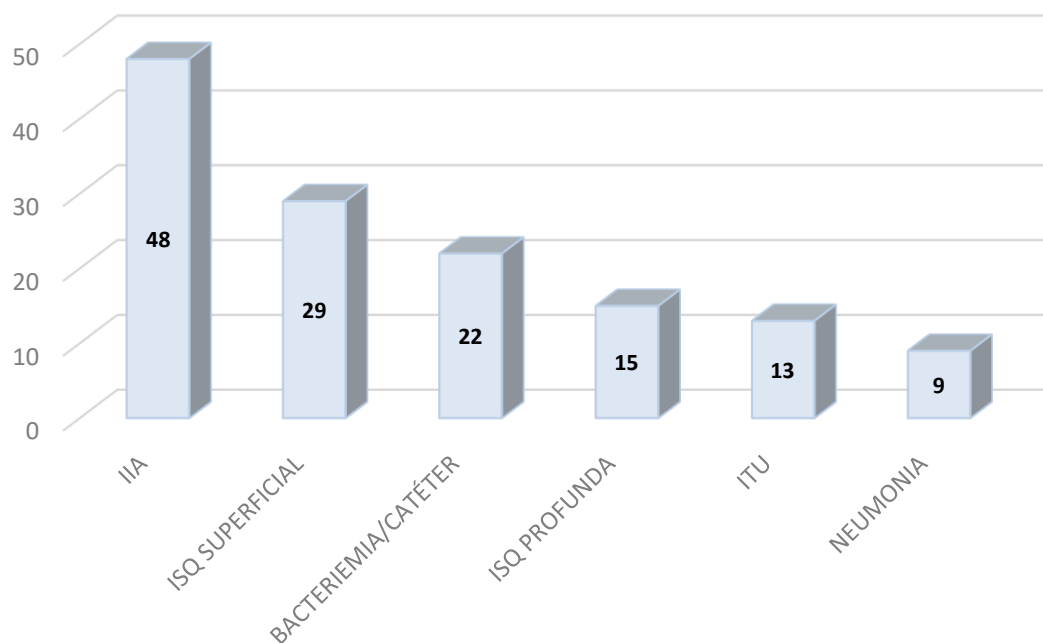


Fig. 16. Clasificación de infecciones nosocomiales durante el ingreso.

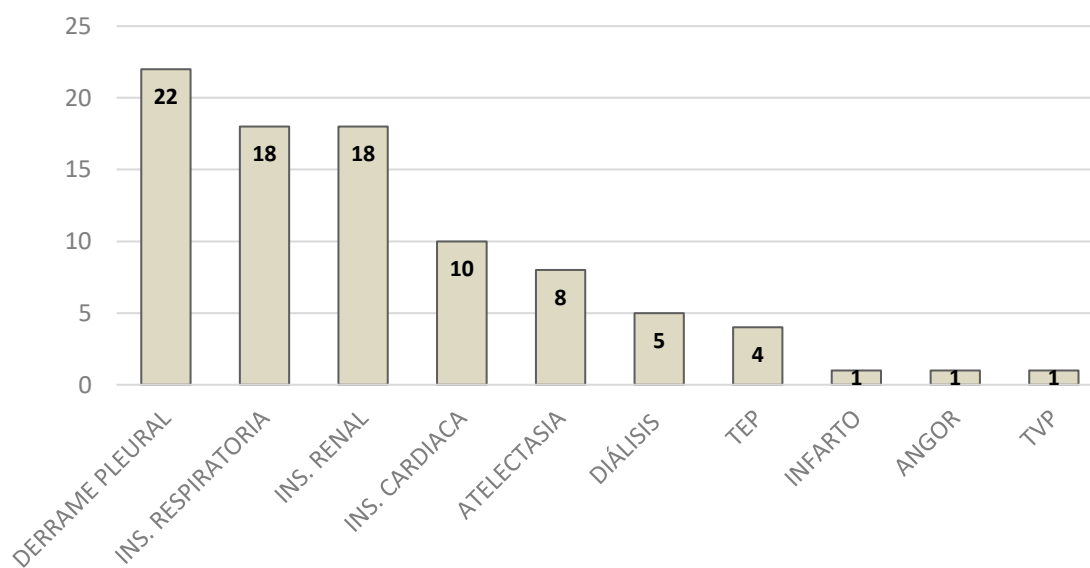


Fig. 17. Clasificación de complicaciones no quirúrgicas no infecciosas durante el ingreso.

5.3. Infecciones por EPC

5.3.1. Tipos de infección por EPC

- Las infecciones asociadas a EPC se clasificaron según la fuente principal de dicha infección: IIA 40, herida quirúrgica 16, ITU 8, neumonía 2, bacteriemia primaria/bacteriemia asociada a catéter 1 (Fig. 18).
- En 20 pacientes (29,9%) la presentación de la infección tuvo lugar como shock séptico.

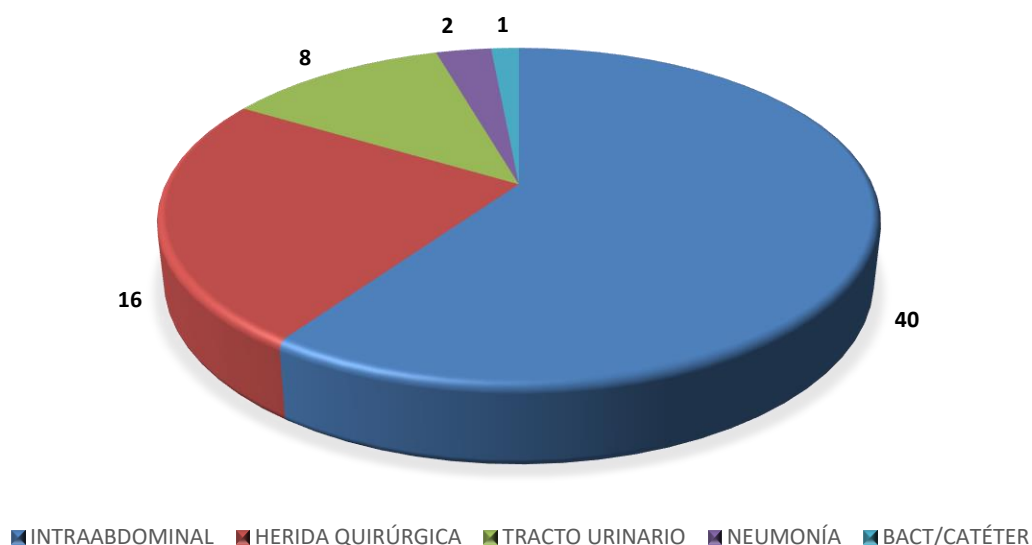


Fig. 18. Clasificación de las infecciones asociadas a EPC según la fuente principal.

5.3.2. Caracterización microbiológica

- Sobre un total de 68 aislamientos de EPC en 67 pacientes, las cepas de *K. pneumoniae* fueron las EPC más frecuentemente identificadas, con 57 casos (85,1%). En uno de los pacientes hubo un aislamiento simultáneo de dos EPC (*K. pneumoniae* y *E. coli*) (Fig. 19).
- Respecto a la clase de carbapenemasa aislada, se identificó OXA-48 en 66 aislamientos de 68 (97%) y VIM en 2 casos (3%) (Tabla 14).
- En la Fig. 20 se detallan los diferentes grupos de microorganismos identificados previamente a los aislamientos de EPC.
- En 12 pacientes (17,9%) existió infección previa por bacterias productoras de BLEE.

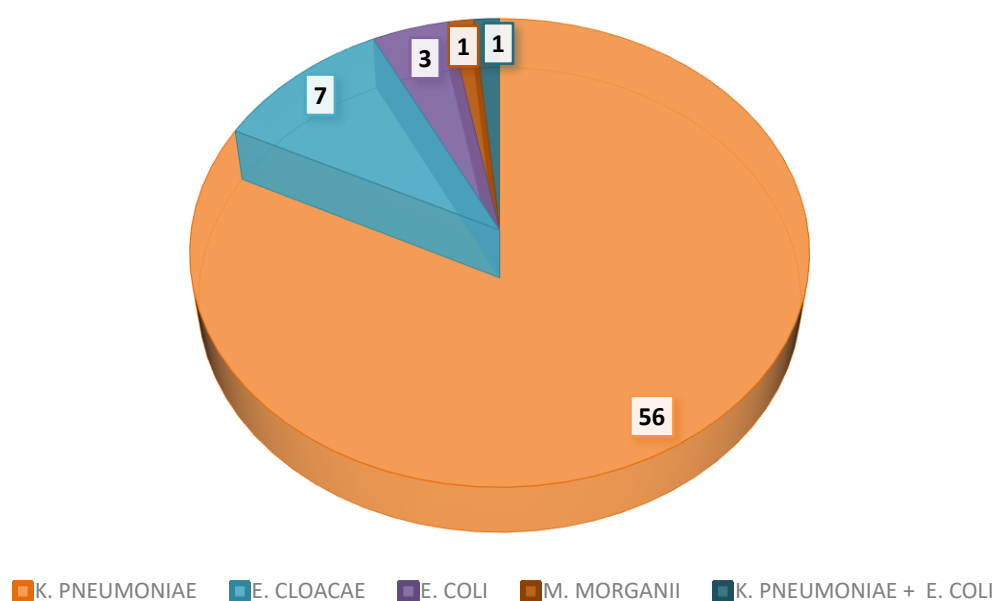


Fig. 19. Clasificación de las diferentes especies de EPC.

Tabla 14. Clases de carbapenemasas identificadas en los aislamientos de EPC.

Carbapenemasa	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>E. coli</i>	<i>M. morganii</i>
OXA-48	57	5	3	1
VIM	0	2	0	0

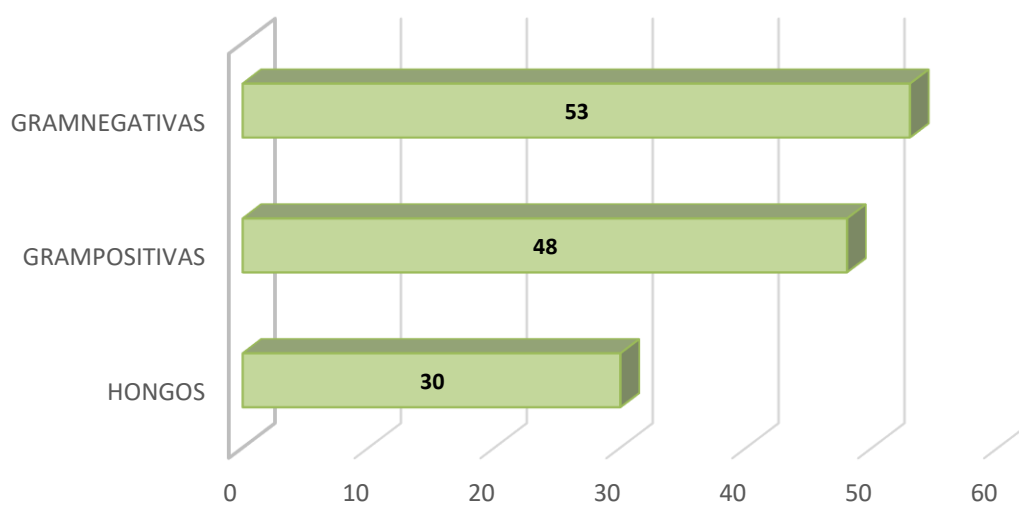


Fig. 20. Clasificación de grupos de microorganismos aislados previamente a EPC.

5.3.3. Localización del aislamiento

- La localización de los 68 aislamientos se muestra en detalle en la Fig. 21, sumando un total de 111 aislamientos procedentes de múltiples localizaciones.
- En 26 de los 67 pacientes (38,8%) el aislamiento de EPC tuvo lugar procedente de dos o más localizaciones diferentes.

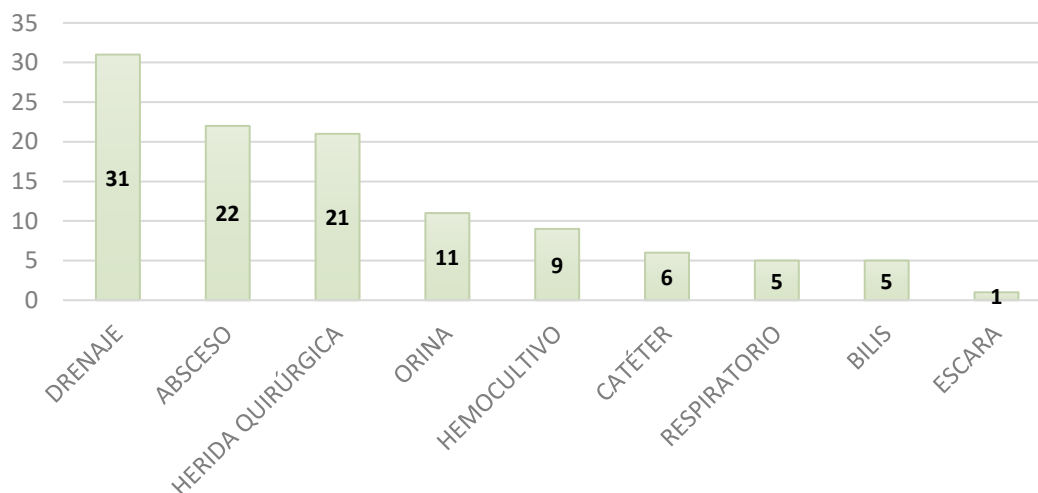


Fig. 21. Clasificación de la localización de aislamientos de EPC.

5.3.4. Perfiles de resistencia de EPC

- Los perfiles de resistencia de EPC a antibióticos según antibiograma quedan representados de forma global en la Fig. 22, y según la evolución anual de las diferentes sensibilidades en la Fig. 23.

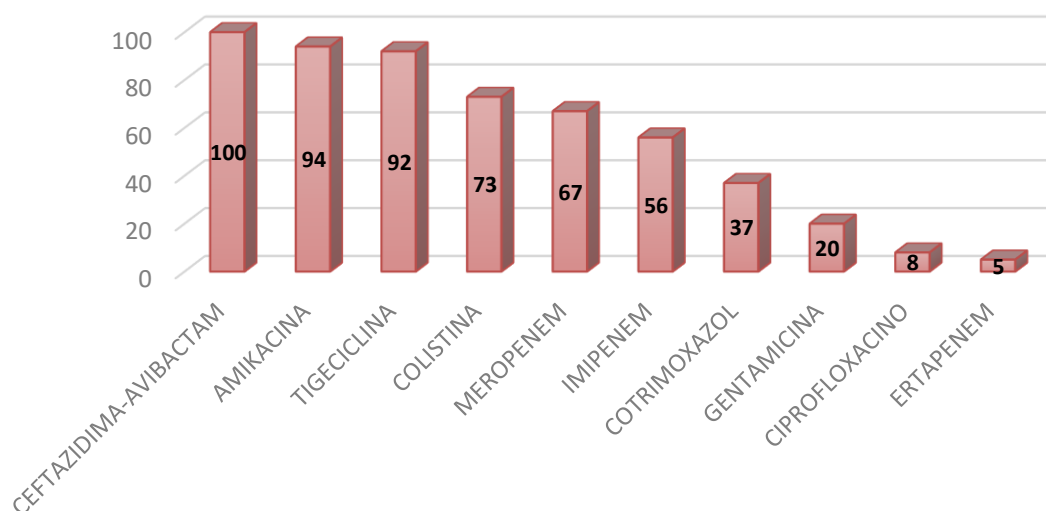


Fig. 22. Porcentajes de sensibilidades a antibióticos según antibiograma de las EPC (2013-2018).

RESULTADOS

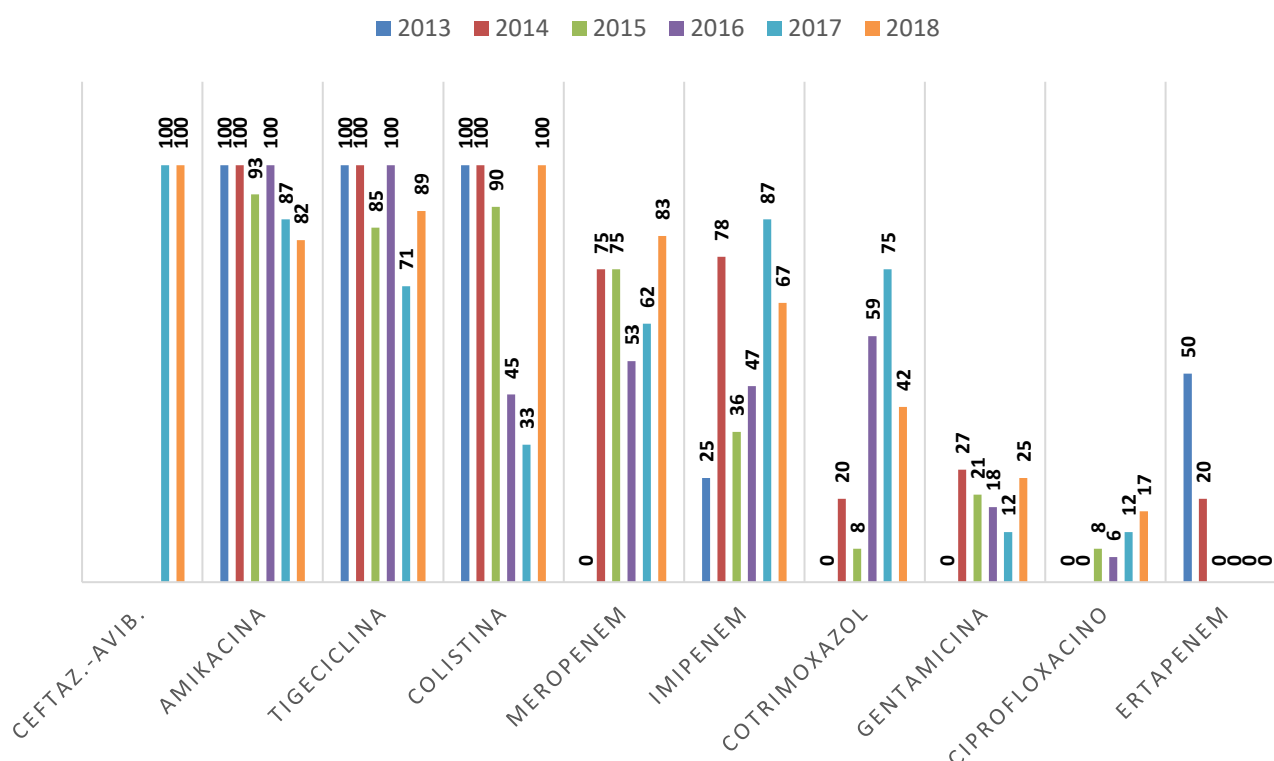


Fig. 23. Porcentajes de sensibilidades a antibióticos según antibiograma de las EPC (evolución).

5.4. Análisis del tratamiento de infecciones por EPC

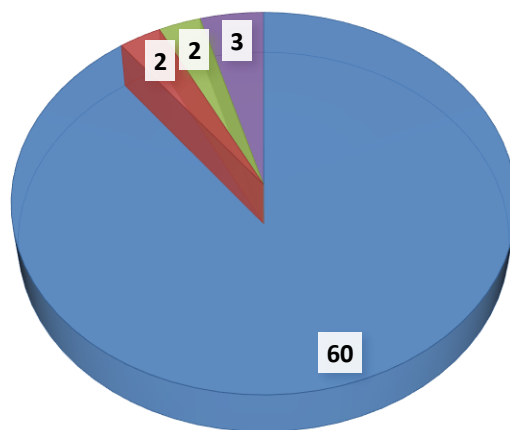
5.4.1. Antibioterapia previa y empírica

- Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico en los 30 días previos a la infección por EPC. Al analizar la antibioterapia recibida previamente al diagnóstico de infección por EPC, se encontraron unas cifras variables teniendo en cuenta la antibioterapia previa al ingreso actual, la administración como profilaxis antibiótica, y la antibioterapia previa al aislamiento de EPC (Tabla 15).
- Los antibióticos administrados anterior y posteriormente al diagnóstico de infección por EPC se especifican en detalle en la Tabla 16.
- Teniendo en cuenta los registros de pauta antibiótica empírica prescrita y los perfiles de resistencia para EPC reflejados en antibiograma, hubo una pauta antibiótica empírica apropiada en 9 casos (13,4%), sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad. Se registraron además las causas que motivaron la modificación de la pauta antibiótica empírica en su momento (Fig. 24).

RESULTADOS

Tabla 15. Administración de antibioterapia previamente a infección por EPC.

PRE-INGRESO (n, %)	PROFILAXIS (n, %)	EMPÍRICA (n, %)
18 (26,9)	58 (86,5)	67 (100)



■ RESISTENCIA DOCUMENTADA ■ SOSPECHA DE RESISTENCIA ■ FALTA DE RESPUESTA ■ OTRA CAUSA

Fig. 24. Análisis de las causas de la modificación de la pauta antibiótica empírica previa a EPC.

Tabla 16. Antibioterapia recibida según el momento respecto a infección por EPC.

Antibiótico	Pre-ingreso (n, %)	Profilaxis (n, %)	Empírica (n, %)	Dirigida (n, %)
Amikacina	2 (3)	1 (1,5)	8 (12)	25 (37,5)
Amoxicilina-ácido clavulánico	2 (3)	27 (40,5)	6 (9)	0
Aztreonam	0	0	1 (1,5)	0
Cefotaxima	0	2 (3)	0	0
Ceftazidima	0	0	1 (1,5)	0
Ceftazidima-avibactam	0	0	0	6 (9)
Ceftolozano-tazobactam	0	0	1 (1,5)	0
Ceftriaxona	0	0	2 (3)	0
Cefuroxima	0	0	1 (1,5)	0

RESULTADOS

Ciprofloxacino	9 (13,5)	2 (3)	17 (25,5)	2 (3)
Colistina	0	0	1 (1,5)	5 (7,5)
Cotrimoxazol	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (3)	3 (4,5)
Ertapenem	1 (1,5)	1 (1,5)	11 (16,5)	1 (1,5)
Fosfomicina	0	0	0	3 (4,5)
Gentamicina	0	12 (18)	3 (4,5)	2 (3)
Imipenem	2 (3)	1 (1,5)	8 (12)	5 (7,5)
Levofloxacino	0	1 (1,5)	5 (7,5)	1 (1,5)
Meropenem	2 (3)	4 (6)	30 (45)	27 (40,5)
Metronidazol	1 (1,5)	13 (19,5)	4 (6)	0
Piperacilina-tazobactam	1 (1,5)	8 (12)	32 (48)	1 (1,5)
Rifaximina	1 (1,5)	0	0	0
Tigeciclina	1 (1,5)	0	8 (12)	38 (57)
Tobramicina	0	0	1 (1,5)	0

5.4.2. Antibioterapia dirigida a EPC

- El tratamiento antibiótico administrado posteriormente al diagnóstico de infección por EPC (según antibiograma) aparece detallado en la Tabla 17, incluyendo el régimen utilizado de monoterapia o terapia combinada según los fármacos incluidos y datos de mortalidad en cada caso.
- La mediana de la duración de la antibioterapia prescrita dirigida a EPC fue de 14 [RIQ 9-20] días.

RESULTADOS

Tabla 17. Antibioterapia dirigida a EPC según régimen de tratamiento y mortalidad.

Antibioterapia	Pacientes (n, %)	Mortalidad (n, %)	p
Tratamiento antibiótico dirigido adecuado	58 (86,6)	7 (11,1)	1
Monoterapia	15 (22,4)	2 (13,3)	1
Tigeciclina	9 (13,4)	1 (11,1)	1
Colistina	1 (1,5)	0 (0)	1
Amikacina/gentamicina	1 (1,5)	0 (0)	1
Carbapenémico	4 (6)	1 (25)	0,406
Terapia combinada	52 (77,6)	6 (11,5)	1
Combinación de dos antibióticos	47 (70,1)	4 (8,5)	0,226
Combinación de tres antibióticos	5 (7,5)	2 (40)	0,105
Incluye tigeciclina	30 (44,8)	5 (16,7)	0,451
Incluye colistina	4 (6)	3 (75)	0,004
Incluye carbapenémico	32 (47,8)	3 (9,4)	0,711
Incluye meropenem	26 (38,8)	3 (11,5)	1
Tratamiento previo con carbapenémicos	44 (65,7)	7 (15,9)	0,247
Total	67 (100)	8 (12)	-

5.4.3. Respuesta clínica al tratamiento

- Se estudió la respuesta clínica de la población al tratamiento prescrito frente a la infección asociada a EPC (Fig. 25).

RESULTADOS

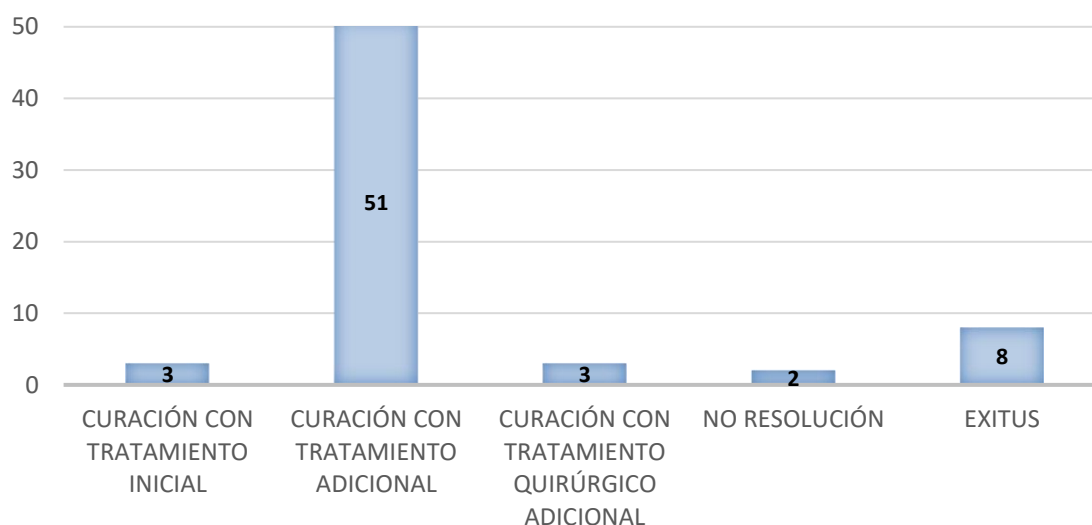


Fig. 25. Clasificación de opciones de respuesta clínica al tratamiento de las infecciones por EPC.

5.5. Mortalidad de infecciones por EPC

- En la población estudiada hubo 8 fallecimientos posteriormente al diagnóstico de infección por EPC, siendo la tasa de mortalidad global a 30 días del 12%. Teniendo en cuenta el tipo de infección asociada a EPC según la fuente principal, los fallecimientos se relacionaron con IIA e ITU; se especifican las diferentes tasas de mortalidad en la Fig. 26.
- Al estudiar la pauta antibiótica prescrita dirigida a EPC, los diferentes porcentajes de mortalidad según el régimen de tratamiento empleado se muestran en detalle en la Tabla 17.
- Se estudió la asociación de la mortalidad con comorbilidades, factores del paciente, variables de infección y tratamiento. En la Tabla 18 se muestra el análisis de mortalidad a 30 días en infecciones asociadas a EPC, representándose aquellas variables significativas.

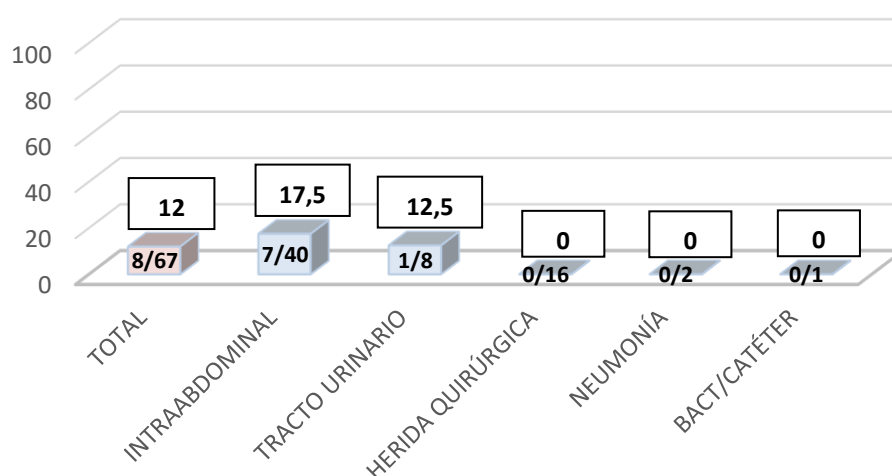


Fig. 26. Porcentajes de mortalidad según el tipo de infección por EPC.

Tabla 18. Análisis de mortalidad en infecciones asociadas a EPC.

Variable	Total N=67	Supervivientes N=59	Exitus N=8	p	OR (IC 95%)
Cardiopatía	13 (19,4)	9 (15,3)	4 (50)	0,040	5,56 (1,17-26,36)
Neoplasia sólida	30 (44,8)	23 (39)	7 (87,5)	0,018	10,96 (1,26-94,97)
Metástasis sólida	8 (11,9)	4 (6,8)	4 (50)	0,005	13,75 (2,47-76,62)
Transfusión	31 (46,3)	23 (39)	8 (100)	0,001	NA
Shock séptico	20 (29,9)	14 (23,7)	6 (75)	0,007	9,64 (1,75-53,26)

NA: no aplicable; OR: odds ratio.

5.6. Estancia, reingreso y costes sanitarios asociados a infecciones por EPC

5.6.1. Estancia hospitalaria

- Se analizó la estancia hospitalaria global y el tiempo de estancia según el momento del tiempo respecto al diagnóstico de la infección por EPC. Se incluyeron además estos datos teniendo en cuenta el tipo de infección asociada a EPC según la fuente principal (Tabla 19).

Tabla 19. Estancia hospitalaria global y según el tipo de infección por EPC (días).

ESTANCIA	TOTAL (n=67)	IIA (n=40)	HQ (n=16)	ITU (n=8)	NEU (n=2)	BAC (n=1)
Estancia global (mediana, RIQ)	43 [26-67]	43 [26-64]	41 [23-76]	44 [38-108]	82 [15-149]	27 [27-27]
E. postoperatoria (mediana, RIQ)	43 [24-63]	43 [24-58]	42 [23-75]	45 [34-120]	81 [14-149]	26 [26-26]
Estancia pre-EPC (mediana, RIQ)	15 [8-25]	12 [8-22]	20 [10-32]	25 [15-50]	46 [3-90]	13 [13-13]
Estancia post-EPC (mediana, RIQ)	22 [14-47]	31 [18-49]	15 [12-53]	20 [17-30]	35 [12-59]	14 [14-14]

BAC: bacteriemia primaria/asociada a catéter; E.: estancia; HQ: herida quirúrgica; IIA: intraabdominal; ITU: infección de tracto urinario; NEU: neumonía; RIQ: rango intercuartílico.

5.6.2. Reingreso

- Se estudió el porcentaje de reingreso hospitalario a 90 días tras el alta hospitalaria, registrándose un total de 17 pacientes (25%). Se especifica dicho reingreso hospitalario teniendo en cuenta el tipo de infección por EPC (Fig. 27).

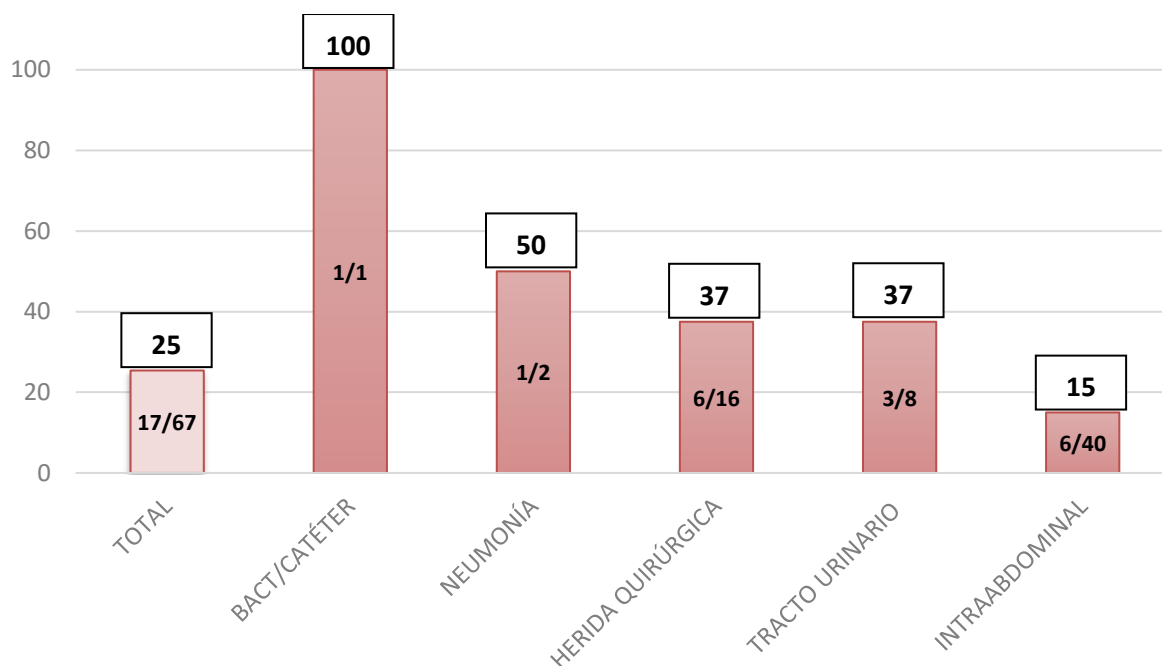


Fig. 27. Porcentajes de reingreso hospitalario según el tipo de infección por EPC.

5.6.3. Costes sanitarios del ingreso

- La mediana del coste del ingreso por paciente fue de 27.176 [RIQ 13.225-46.956] euros. Se realizó además el análisis del coste detalladamente según el tipo de infección por EPC (Fig. 28), destacando en este caso los casos de neumonía e ITU a pesar de ser tipos de infección menos frecuentes en la serie.

RESULTADOS

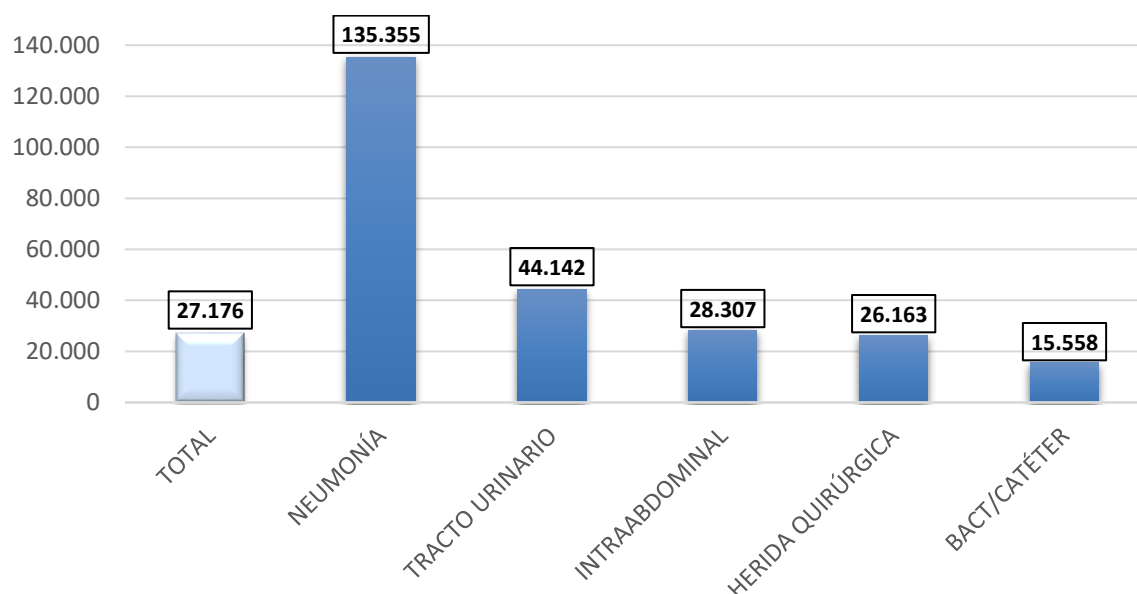


Fig. 28. Mediana del coste sanitario del ingreso según el tipo de infección por EPC.

5.7. Infección de sitio quirúrgico asociada a EPC tras cirugía abdominal

5.7.1. Perfil clínico

- En el periodo 2013 a 2018 se identificaron 50 pacientes con ISQ asociada a EPC tras cirugía abdominal, con predominio de ISQ órgano-cavitaria (o IIA) (Fig. 29).
- La edad media fue de $66,5 \pm 12,9$ años y la mediana del índice de comorbilidad de Charlson de 4 [RIQ 1-6], siendo 27 pacientes (54%) de sexo masculino.
- Los factores intrínsecos y extrínsecos se muestran detallados en la Tabla 20.
- Según el carácter de la intervención, la cirugía abdominal fue programada en 31 casos (62%) y urgente en 19 pacientes (38%).
- El abordaje quirúrgico tuvo lugar mediante cirugía abierta en 41 casos (82%) y mediante cirugía mínimamente invasiva en 9 (18%).
- Se registró la administración de la profilaxis antibiótica preoperatoria en 49 pacientes (98%), habiéndose registrado la toma de cultivo intraoperatorio en 20 casos (40%).

RESULTADOS

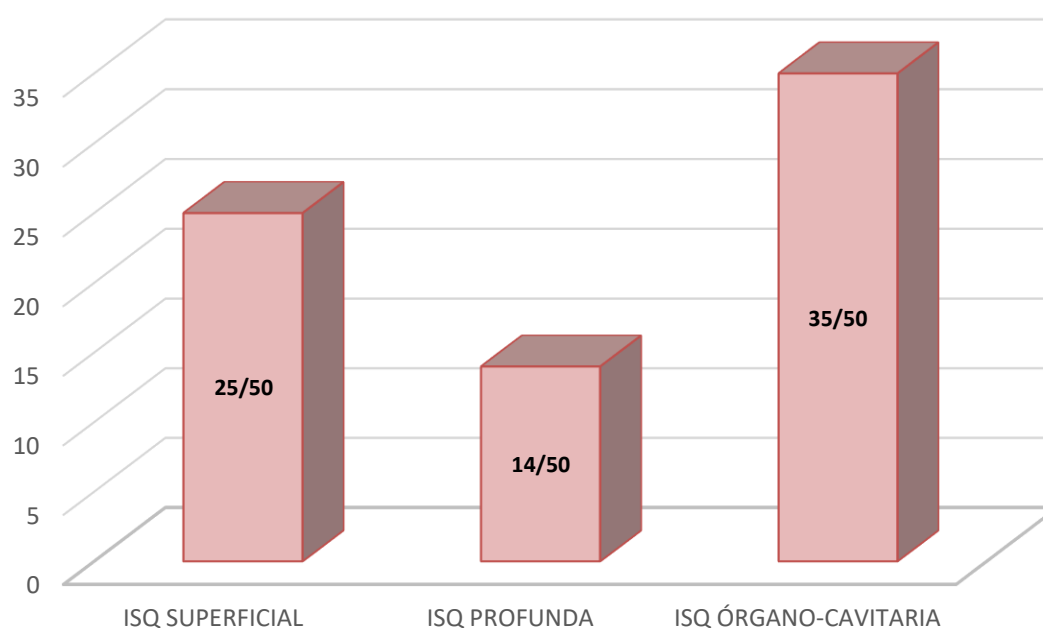


Fig. 29. Clasificación del tipo de ISQ asociada a EPC tras cirugía abdominal.

Tabla 20. Factores intrínsecos y extrínsecos al paciente con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.

Factor intrínseco	N	%	Factor extrínseco	N	%
Alergias medicamentosas	6	12	Hospitalización	30	60
Hipertensión arterial	25	50	Antibioterapia	50	100
Anemia	8	16	Intervención quirúrgica	50	100
Diabetes mellitus	14	28	Cirugía intraabdominal	50	100
Obesidad	10	20	Diálisis	7	14
Desnutrición	7	14	Procedimiento endoscópico	21	42
Tabaquismo	14	28	Endoscopia digestiva	13	26
Cardiopatía	11	22	CPRE	12	24
EPOC	7	14	Trasplante	0	0
Hepatopatía crónica	13	26	Transfusión de hemoderivados	24	48
Insuficiencia renal crónica	6	12	Colocación de material protésico	7	14
Patología de vías biliares	9	18	Traqueostomía	5	10
Patología digestiva crónica	10	20	Ventilación mecánica/intubación	10	20
Neoplasia sólida	24	48	Estancia prolongada en UCI/REA	21	42
Metástasis sólida	6	12	Nutrición parenteral	28	56

RESULTADOS

Radioterapia	6	12	Catéter venoso central	32	64
Inmunodepresión	19	38	Drenaje percutáneo	41	82
Neutropenia	0	0	Colecistostomía	2	4
Leucemia o linfoma	0	0	Sonda nasogástrica	21	42
Enfermedad cerebrovascular	0	0	Sonda vesical	43	86
Conectivopatía	1	2			

- En la Fig. 30 se detalla la clasificación de los pacientes según riesgo anestésico (clasificación ASA), y en la Fig. 31 se muestra la clasificación del grado de contaminación de la cirugía abdominal realizada.
- Las patologías más frecuentes que motivaron la cirugía abdominal fueron aquellas con localización en las áreas colorrectal (20 pacientes, 40%), y pancreática (12 pacientes, 24%) (Fig. 32).

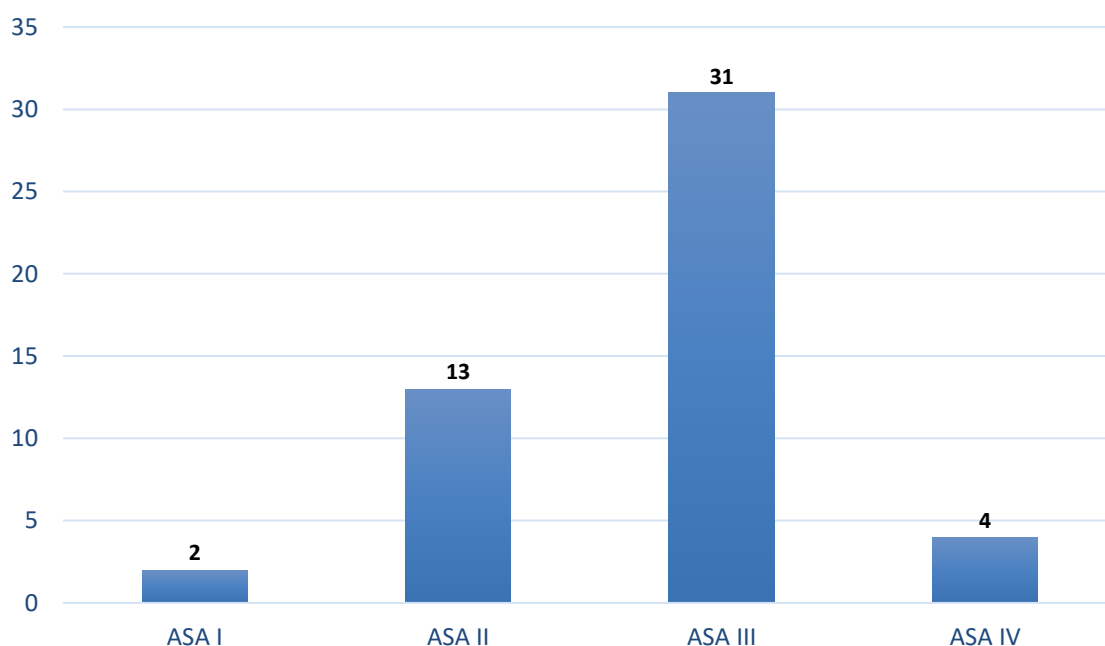


Fig. 30. Clasificación de riesgo anestésico ASA en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.

RESULTADOS

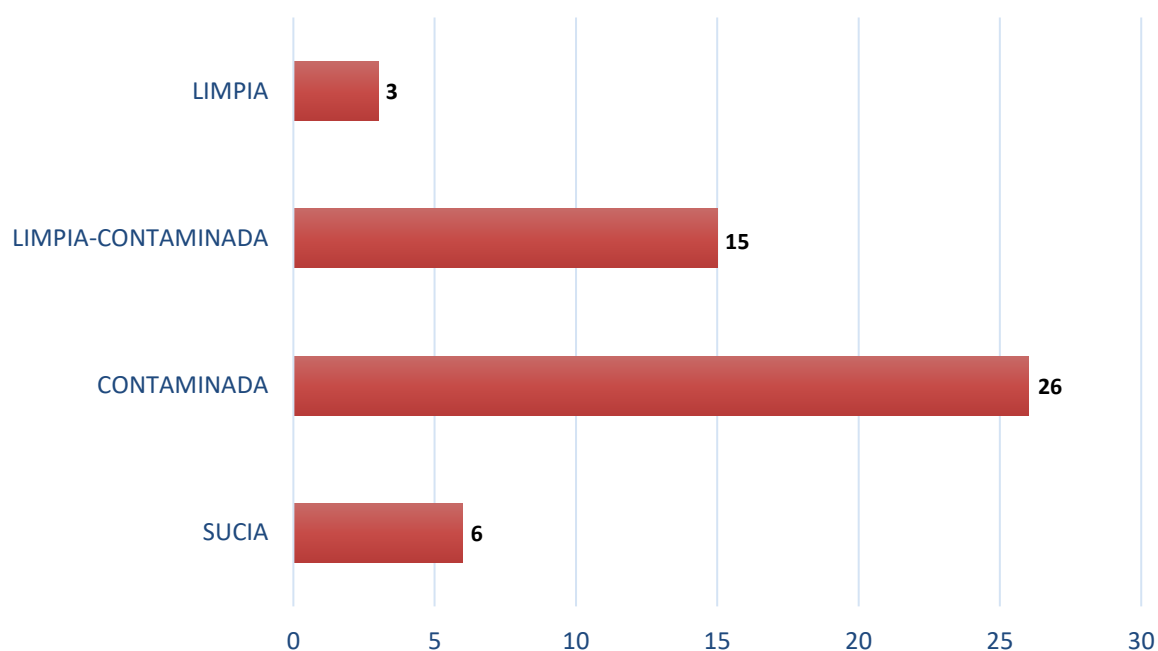


Fig. 31. Grado de contaminación de la cirugía en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.

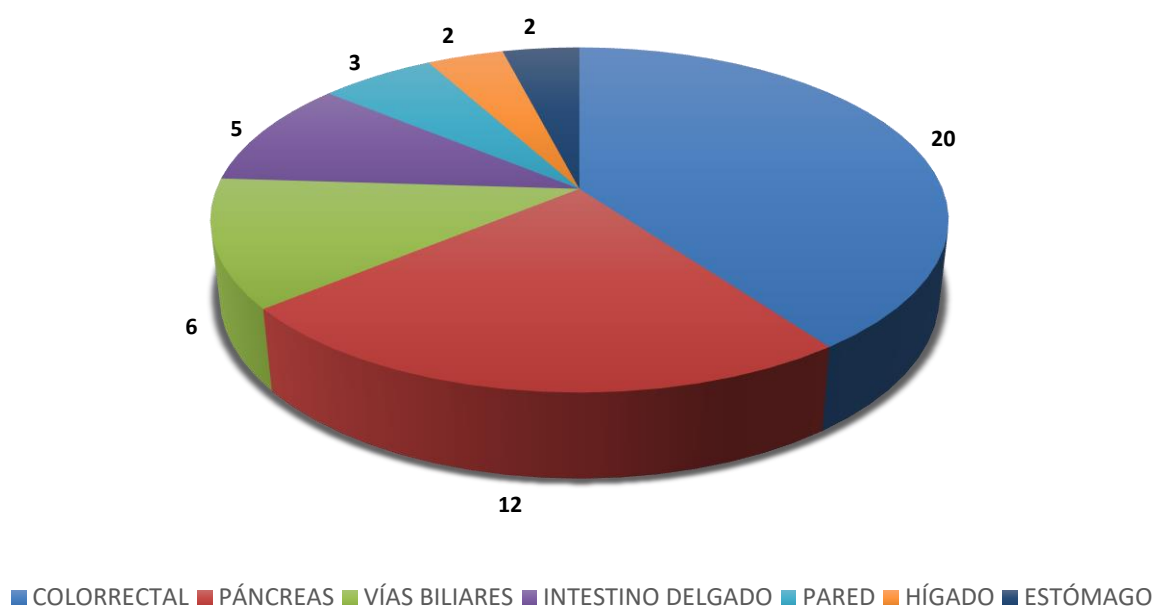


Fig. 32. Clasificación de las intervenciones abdominales según la localización de la patología.

- Se identificaron 20 pacientes (40%) reintervenidos al menos en una ocasión tras la cirugía abdominal, 12 casos (60%) previamente a la infección por EPC y 8 casos (40%) posteriormente. Las causas de dichas reintervenciones se muestran en detalle en la Fig. 33. En 4 pacientes (20% del total de operados y 8% del total de

RESULTADOS

reintervenidos) tuvo lugar al menos una segunda reintervención, siendo los diagnósticos: dehiscencia de anastomosis, perforación, isquemia intestinal, necrosis de colgajo.

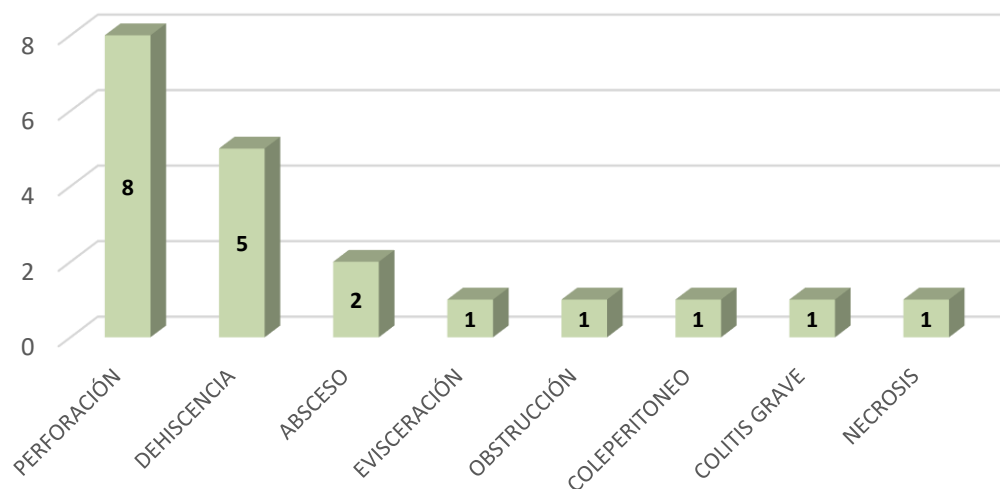


Fig. 33. Clasificación de reintervenciones tras cirugía abdominal según diagnóstico.

- Sobre los 50 pacientes intervenidos, hubo 3 casos (6%) con alguna complicación intraoperatoria: hemorragia intraoperatoria (2) y lesión uretral.
- Existió alguna complicación postoperatoria mayor según Clavien-Dindo en 33 de 50 pacientes (66%), teniendo lugar alguna complicación de grado 2 o superior en todos los pacientes (Fig. 34).

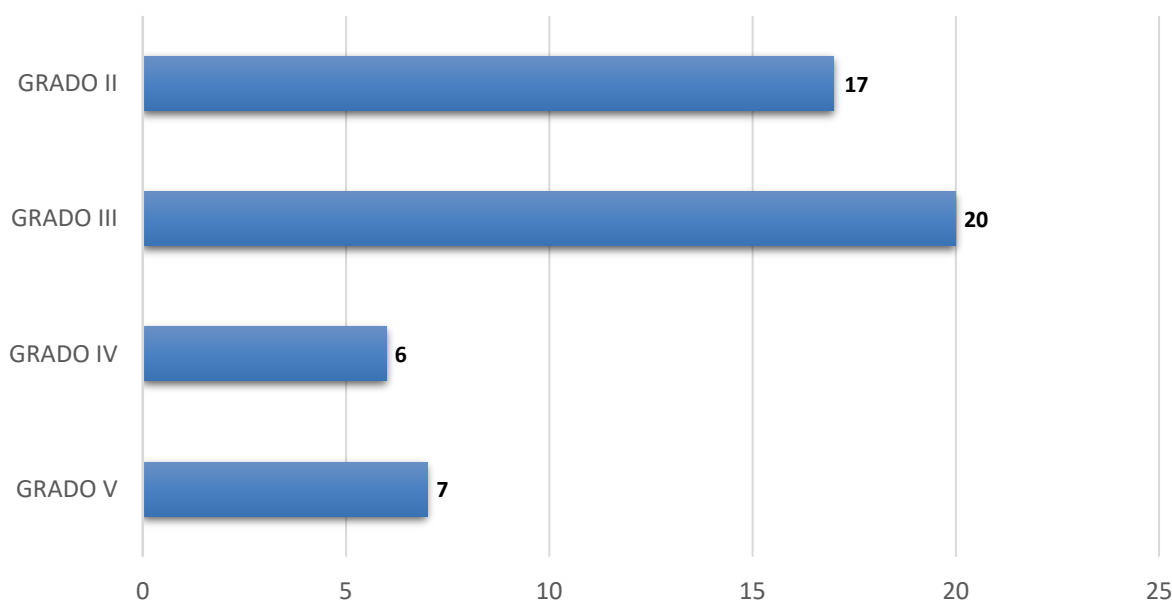


Fig. 34. Clasificación de complicaciones quirúrgicas postoperatorias según Clavien-Dindo en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.

RESULTADOS

- Se identificaron complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio en 35 de 50 pacientes (70%) (Fig. 35).

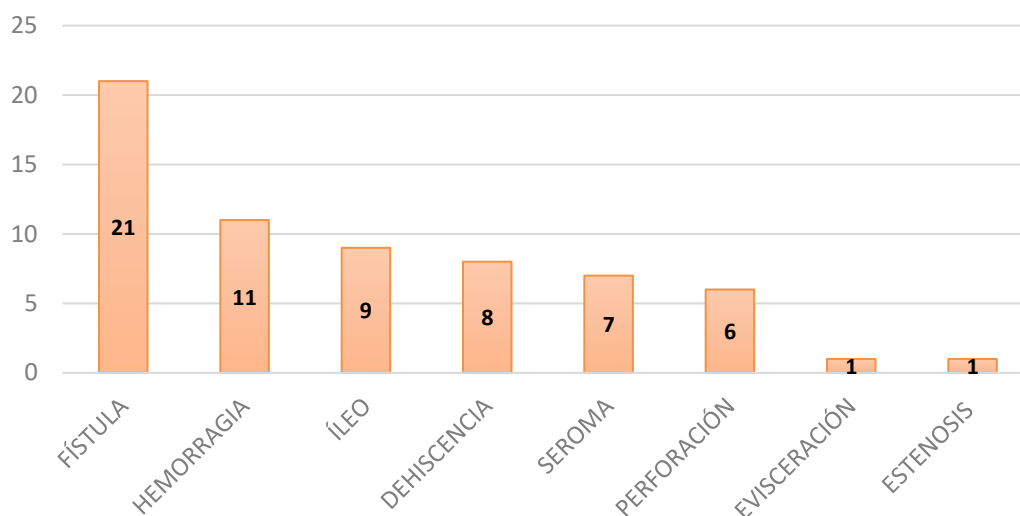


Fig. 35. Clasificación de complicaciones quirúrgicas postoperatorias en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.

- Otras complicaciones no quirúrgicas no infecciosas que tuvieron lugar en el ingreso se especifican en la Fig. 36.

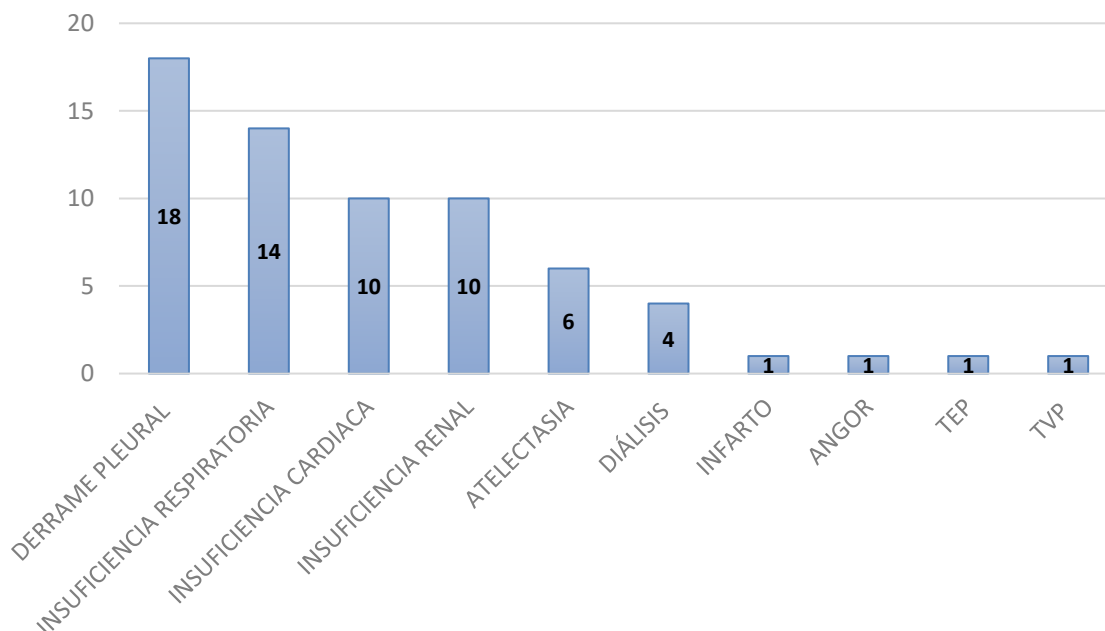


Fig. 36. Clasificación de complicaciones no quirúrgicas no infecciosas durante el ingreso en pacientes con ISQ asociada a EPC tras cirugía abdominal.

5.7.2. Caracterización microbiológica

- Se registraron 51 aislamientos de EPC sobre 50 pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal. *K. pneumoniae* fue la especie más común: 42 sobre 51 aislamientos de EPC (82,3%), existiendo un aislamiento doble de EPC en un mismo paciente (*K. pneumoniae* y *E. coli*) (Fig. 37).
- Las diferentes clases de carbapenemasas identificadas se especifican en la Tabla 21.
- En la Fig. 38 se muestran los porcentajes de los diferentes grupos de microorganismos presentes anteriormente al aislamiento de EPC.
- En 9 de 50 pacientes (18%) tuvo lugar infección previa por bacterias productoras de BLEE.

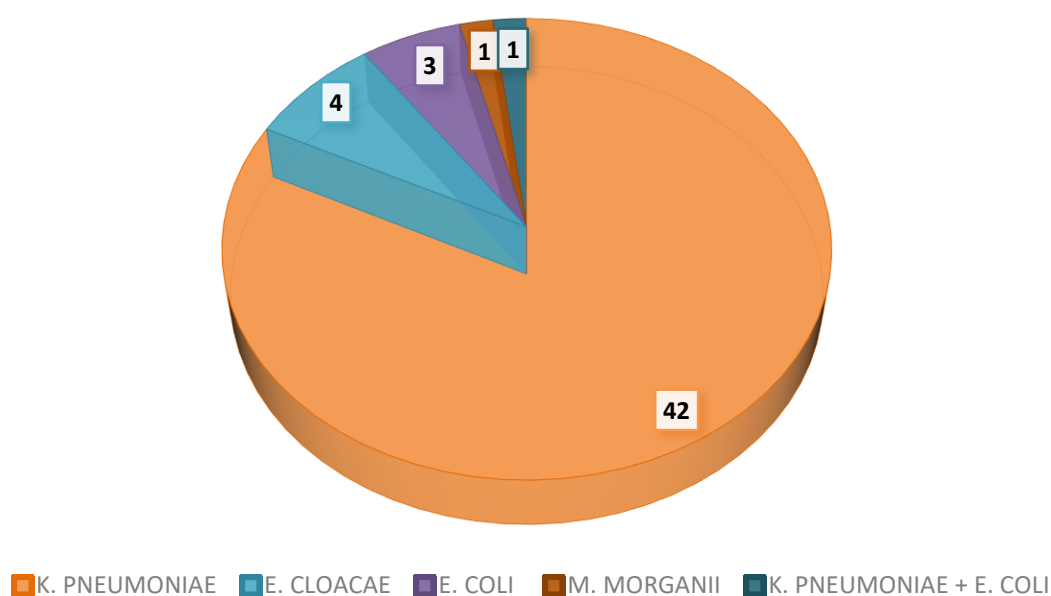


Fig. 37. Clasificación de las diferentes especies de EPC en pacientes con ISQ.

Tabla 21. Clases de carbapenemasas identificadas en pacientes con ISQ por EPC tras cirugía abdominal.

Carbapenemasa	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>E. coli</i>	<i>M. morganii</i>
OXA-48	42	3	4	1
VIM	0	1	0	0

RESULTADOS

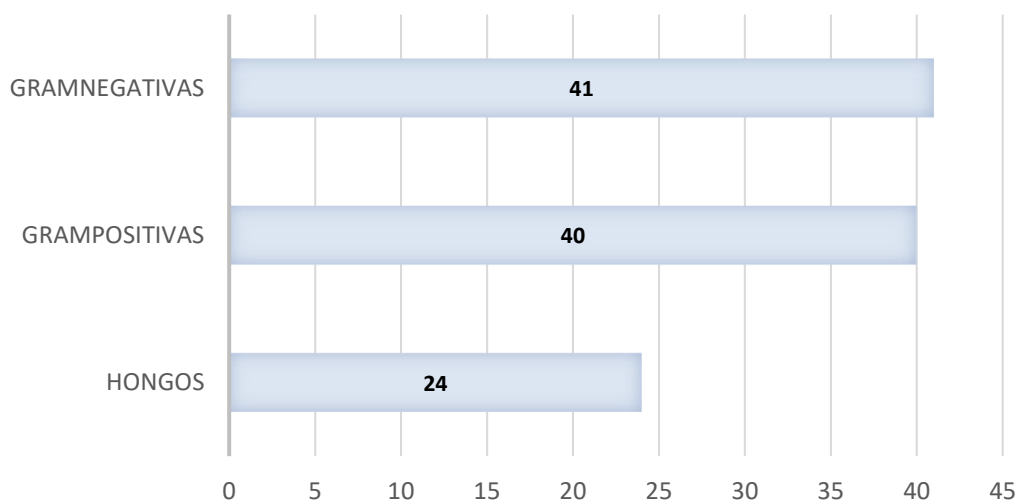


Fig. 38. Clasificación de grupos de microorganismos aislados previamente a EPC en los pacientes con ISQ tras cirugía abdominal.

- En la Fig. 39 se muestran los perfiles de resistencia según antibiograma de las EPC.

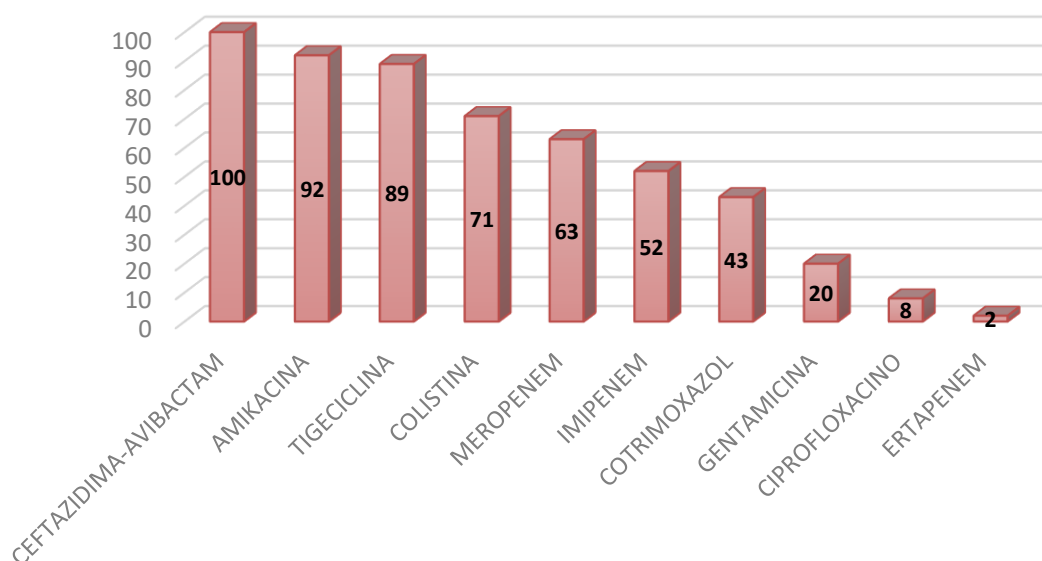


Fig. 39. Porcentajes de sensibilidades a antibióticos según antibiograma de las EPC (2013-2018) en pacientes con ISQ tras cirugía abdominal.

5.7.3. Tratamiento antibiótico

- Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico en los 30 días previos a la infección por EPC. Se administró antibioterapia previamente al ingreso en 13 pacientes (26%), antibioterapia empírica en 43 casos (86%), y antibioterapia posterior al aislamiento de EPC en todos los pacientes.
- En cuanto a la antibioterapia empírica, dicho tratamiento se prescribió según una pauta apropiada en 6 pacientes (12%). Las causas de la modificación de la antibioterapia empírica se reflejan en la Fig. 40.
- Se analizó el tratamiento antibiótico dirigido a ISQ por EPC (posteriormente al aislamiento de EPC, por tanto), teniendo en cuenta el régimen de antibioterapia empleado y la mortalidad en cada caso (Tabla 22).
- La mediana de la duración de la antibioterapia prescrita dirigida a EPC fue de 14 [RIQ 9-20] días.
- La respuesta clínica al tratamiento de ISQ asociada a EPC se muestra en la Fig. 41.



Fig. 40. Análisis de las causas de la modificación de la pauta antibiótica empírica previa a EPC en pacientes con ISQ tras cirugía abdominal.

Tabla 22. Antibioterapia dirigida a ISQ por EPC incluyendo pauta y mortalidad.

Antibioterapia	Pacientes (n, %)	Mortalidad (n, %)	p
Tratamiento antibiótico dirigido adecuado	43 (86)	6 (14)	1
Monoterapia	13 (26)	2 (15,4)	1
Tigeciclina	9 (18)	1 (11,1)	1
Colistina	0 (0)	0 (0)	NA
Amikacina/gentamicina	1 (2)	0 (0)	1
Carbapenémico	3 (6)	1 (33,3)	0,370
Terapia combinada	37 (74)	5 (13,5)	1

RESULTADOS

Combinación de dos antibióticos	34 (68)	4 (11,8)	0,666
Combinación de tres antibióticos	3 (6)	1 (33,3)	0,370
Incluye tigeciclina	21 (42)	4 (19)	0,434
Incluye colistina	4 (8)	3 (75)	0,007
Incluye carbapenémico	22 (44)	2 (9,1)	0,444
Incluye meropenem	19 (38)	2 (10,5)	0,406
Tratamiento previo con carbapenémicos	34 (68)	6 (17,6)	0,247
Total	50 (100)	7 (14)	-

NA: no aplicable.



Fig. 41. Clasificación de las opciones de respuesta clínica al tratamiento de las ISQ por EPC tras cirugía abdominal.

5.7.4. Mortalidad

- Se identificaron 7 pacientes que fallecieron tras ISQ asociada a EPC, siendo así la tasa de mortalidad a 30 días del 14%. Los 7 fallecimientos se encontraban dentro del grupo de 35 pacientes con ISQ órgano-cavitaria (o IIA), siendo por tanto la tasa de mortalidad en este grupo del 20%. Las tasas de mortalidad según la patología intervenida en los 35 pacientes con ISQ órgano-cavitaria se especifican en la Fig. 42.
- Los porcentajes de mortalidad en relación con el régimen de antibioterapia dirigida a EPC se describen en la Tabla 22.
- Teniendo en cuenta que todos los pacientes fallecidos con ISQ por EPC fueron pacientes con ISQ órgano-cavitaria, el análisis de mortalidad se realizó específicamente en esta subpoblación de 35 pacientes (Tabla 23 con las variables significativas).

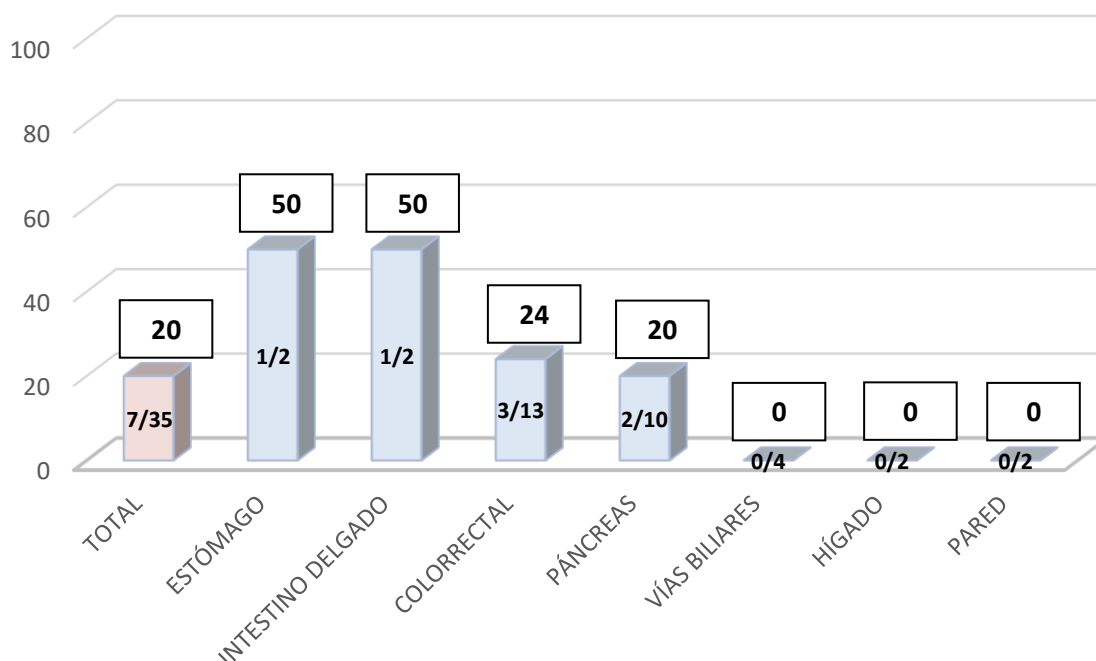


Fig. 42. Porcentajes de mortalidad según la patología intervenida en la cirugía abdominal en pacientes con ISQ órgano-cavitaria asociada a EPC.

RESULTADOS

Tabla 23. Análisis de mortalidad en ISQ órgano-cavitaria asociada a EPC tras cirugía abdominal.

Variable	Total N=35	Supervivientes N=28	Exitus N=7	p	OR (IC 95%)
Neoplasia sólida	19 (54,3)	12 (42,9)	7 (100)	0,009	NA
Metástasis sólida	6 (17,1)	2 (7,1)	4 (57,1)	0,009	17,33 (2,17-138,17)
Transfusión	21 (60)	14 (50)	7 (100)	0,027	NA
Shock séptico	11 (31,4)	6 (21,4)	5 (71,4)	0,021	9,17 (1,41-59,59)

NA: no aplicable; OR: odds ratio.

5.7.5. Estancia y costes sanitarios

- La mediana de estancia hospitalaria global fue de 45 [RIQ 26-67] días. Se estudió la estancia hospitalaria según el momento del diagnóstico de ISQ por EPC y teniendo en cuenta el tipo de ISQ (Tabla 24).

Tabla 24. Estancia hospitalaria según tipo de ISQ por EPC tras cirugía abdominal.

ESTANCIA	TOTAL (n=50)	ISQ incisional (n=15)	ISQ órgano-cavitaria (n=35)
Estancia global (mediana, RIQ)	45 [26-67]	43 [23-76]	48 [30-66]
E. postoperatoria (mediana, RIQ)	43 [24-63]	43 [22-79]	43 [25-55]
Estancia pre-EPC (mediana, RIQ)	15 [9-24]	20 [10-33]	13 [8-22]
Estancia post-EPC (mediana, RIQ)	24 [14-51]	14 [12-56]	30 [17-48]

E.: estancia; ISQ: infección de sitio quirúrgico; RIQ: rango intercuartílico.

- Se registró el reingreso hospitalario a 90 días tras el alta hospitalaria en 11 pacientes (22%), 5 casos con IIA y 6 casos ISQ incisional superficial y/o profunda.
- La mediana del coste del ingreso por paciente fue de 29.946 [RIQ 15.405-47.749] euros, siendo dicha mediana del coste del ingreso de 30.813 [RIQ 16.072-51.853] euros al especificar la ISQ órgano-cavitaria por EPC. Se detallan en la Fig. 43 los costes del ingreso según la patología intervenida en el grupo de ISQ órgano-cavitaria.

RESULTADOS

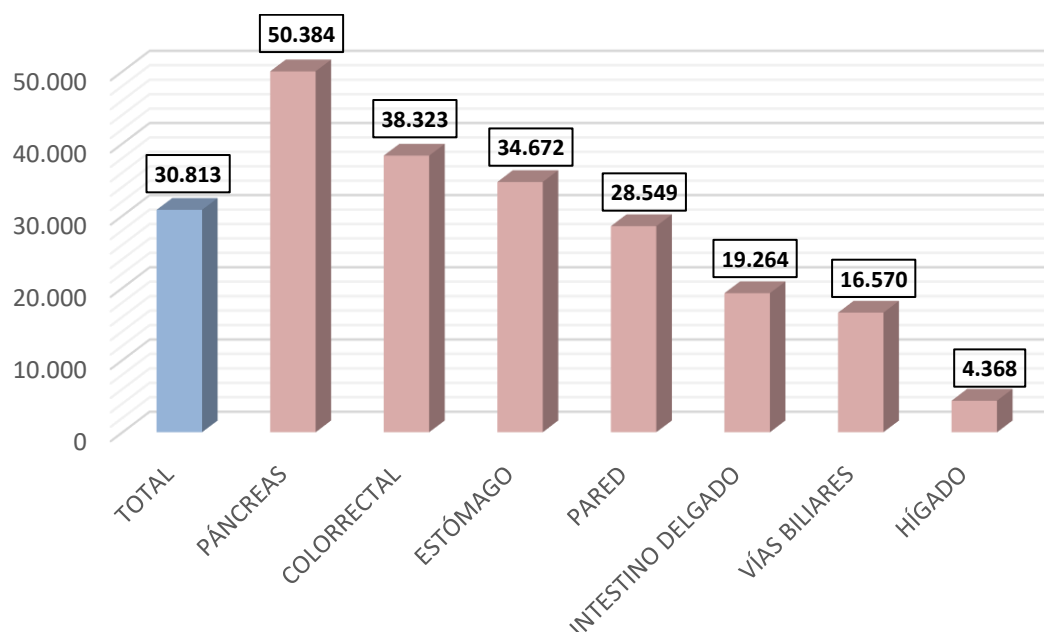


Fig. 43. Mediana del coste sanitario del ingreso según la patología intervenida en pacientes con ISQ órgano-cavitaria asociada a EPC.

5.8. Infección intraabdominal asociada a EPC

5.8.1. Perfil clínico

- Se incluyeron 40 pacientes con IIA asociada a EPC, siendo 25 varones (62,5%) y 15 mujeres (37,5%), con una edad media de $66,3 \pm 11,4$ años. El ingreso hospitalario fue programado en 22 casos (55%) y urgente en 18 casos (45%).
- Los detalles de los pacientes con IIA por EPC (datos demográficos, diagnóstico y tipo de intervención en su caso) se especifican en la Tabla 12.
- Los factores intrínsecos y extrínsecos al paciente se muestran en la Tabla 25. La mediana del índice de Charlson en la población a estudio fue de 4 [RIQ 3-6].

Tabla 25. Factores intrínsecos y extrínsecos al paciente con IIA asociada a EPC.

Factor intrínseco	N	%	Factor extrínseco	N	%
Alergias medicamentosas	4	10	Hospitalización	27	67,5
Hipertensión arterial	20	50	Antibioterapia	67	100
Anemia	9	22,5	Intervención quirúrgica	34	85
Diabetes mellitus	11	27,5	Cirugía intraabdominal	32	80
Obesidad	5	12,5	Diálisis	6	15
Desnutrición	5	12,5	Procedimiento endoscópico	19	47,5

RESULTADOS

Tabaquismo	11	27,5	Endoscopia digestiva	11	27,5
Cardiopatía	10	25	CPRE	12	30
EPOC	2	5	Trasplante	0	0
Hepatopatía crónica	7	17,5	Transfusión de hemoderivados	21	52,5
Insuficiencia renal crónica	5	12,5	Colocación de material protésico	2	5
Patología de vías biliares	6	15	Traqueostomía	4	10
Patología digestiva crónica	8	20	Ventilación mecánica/intubación	8	20
Neoplasia sólida	21	52,5	Estancia prolongada en UCI/REA	19	47,5
Metástasis sólida	6	15	Nutrición parenteral	23	57,5
Radioterapia	4	10	Catéter venoso central	26	65
Inmunodepresión	16	40	Drenaje percutáneo	37	92,5
Neutropenia	0	0	Colecistostomía	5	12,5
Leucemia o linfoma	0	0	Sonda nasogástrica	18	45
Enfermedad cerebrovascular	0	0	Sonda vesical	34	85
Conectivopatía	1	2,5			

- Se intervinieron 34 pacientes (85%), realizándose una cirugía intraabdominal en 32 casos (80%). El abordaje fue mediante cirugía abierta en 28 casos (82,4%) y mediante una vía mínimamente invasiva en 6 casos (17,6%).
- Se registró la administración de la profilaxis antibiótica preoperatoria en todos los pacientes, y la recogida de cultivo intraoperatorio en 15 casos (44,1%).
- La clasificación del riesgo anestésico (categorías ASA) y la clasificación según el grado de contaminación de la cirugía se detalla en las Fig. 44 y Fig. 45, respectivamente.
- La clasificación según la localización de patología IIA se especifica en la Fig. 46.

RESULTADOS

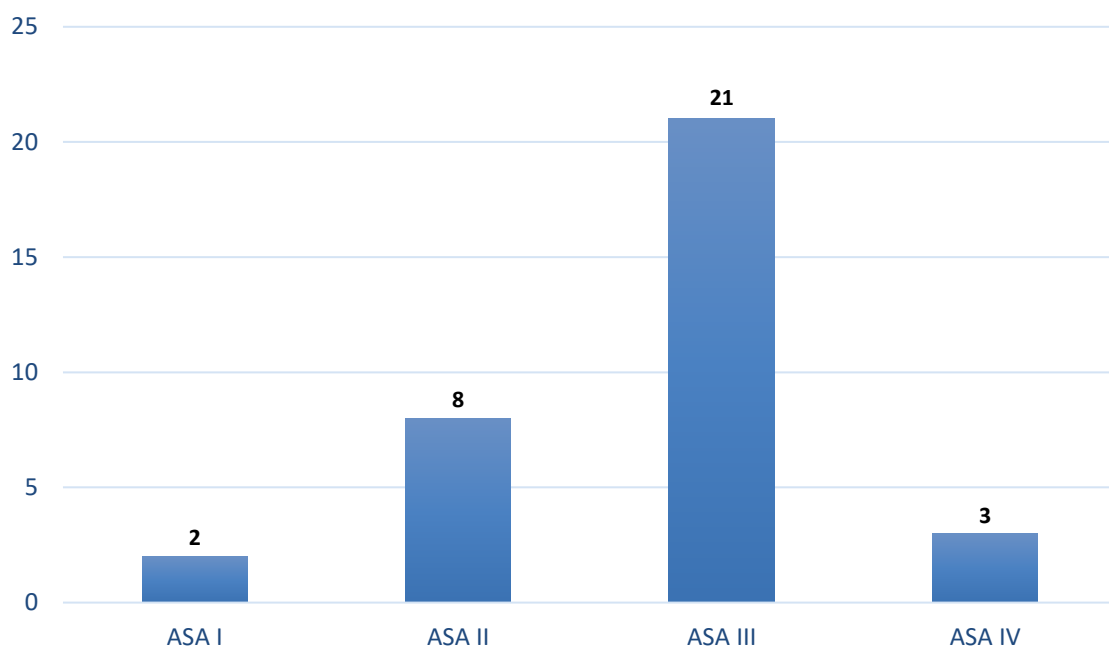


Fig. 44. Clasificación de riesgo anestésico ASA en pacientes con IIA por EPC.

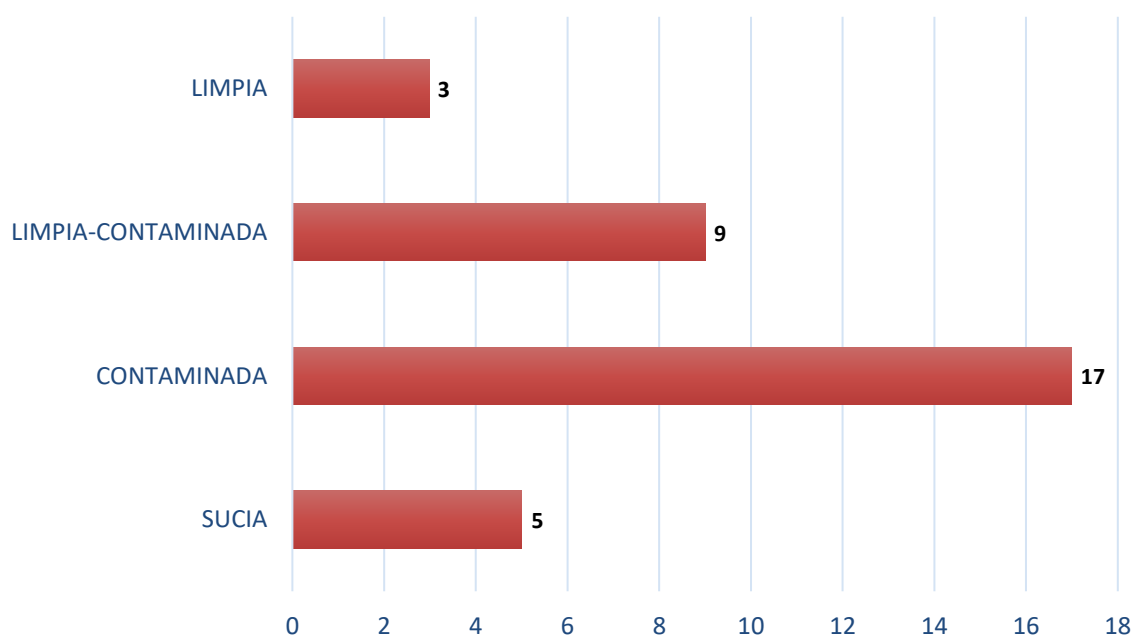


Fig. 45. Grado de contaminación de la cirugía en pacientes con IIA por EPC.

RESULTADOS

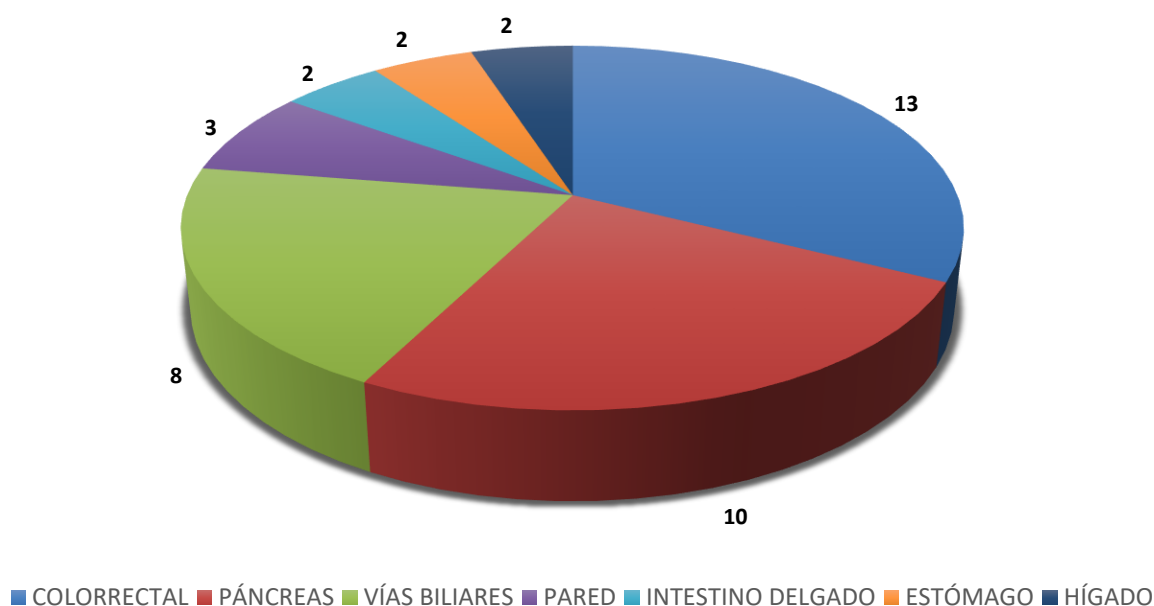


Fig. 46. Clasificación según la localización de la patología en pacientes con IIA asociada a EPC.

- En 13 pacientes (38,2%) se realizó al menos una reintervención quirúrgica, en 6 pacientes (46,1%) previamente a la infección por EPC, y en 7 pacientes (53,9%) posteriormente. Las diferentes causas de dichas reintervenciones se muestran en la Fig. 47. Hubo una segunda reintervención en 2 pacientes (5,8% sobre todos los pacientes intervenidos y 15,8% sobre los pacientes reintervenidos), siendo las causas dehiscencia de anastomosis y perforación intestinal.

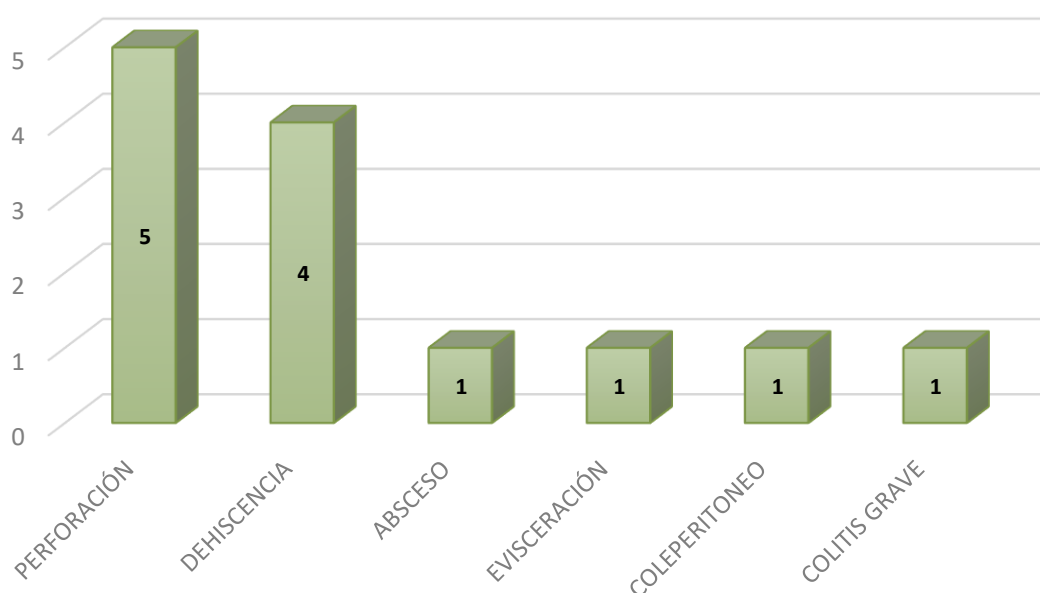


Fig. 47. Clasificación de reintervenciones quirúrgicas según diagnóstico en pacientes con IIA.

RESULTADOS

- Hubo complicaciones intraoperatorias en 1 caso (2,9%), debido a hemorragia.
- Según la clasificación de complicaciones postoperatorias de Clavien-Dindo, hubo alguna complicación de grado 2 o superior en todos los pacientes intervenidos y tuvo lugar alguna complicación mayor en 25 de 34 pacientes (73,5%). Se especifican dichas complicaciones clasificadas según Clavien-Dindo en la Fig. 48. Las complicaciones quirúrgicas postoperatorias en pacientes con IIA por EPC se detallan en la Fig. 49.

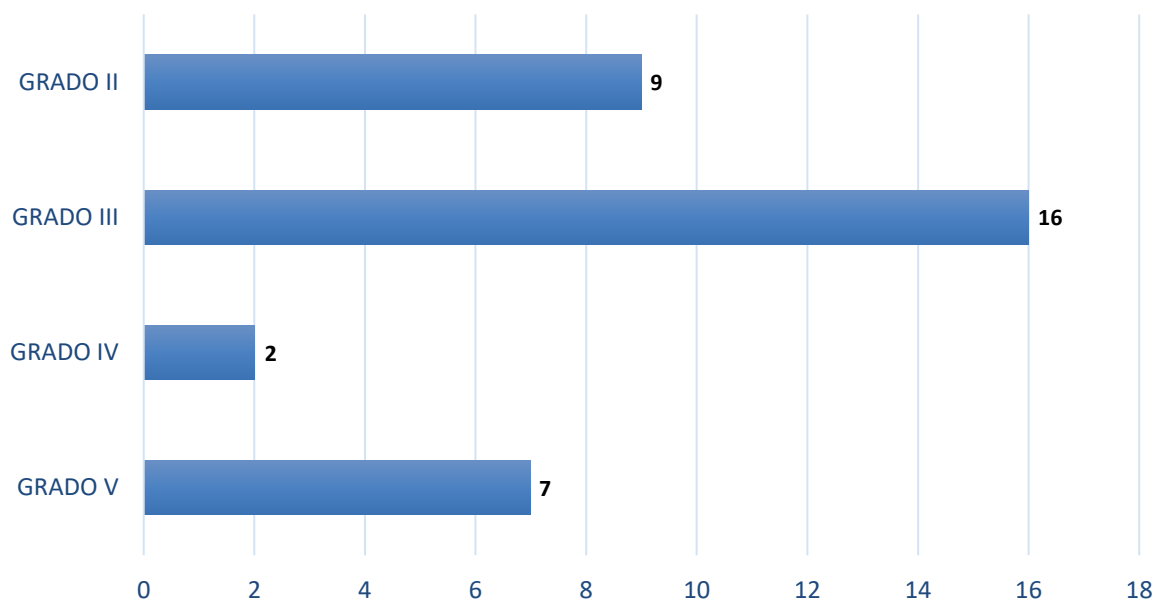


Fig. 48. Clasificación de complicaciones quirúrgicas postoperatorias según Clavien-Dindo en pacientes con IIA por EPC.

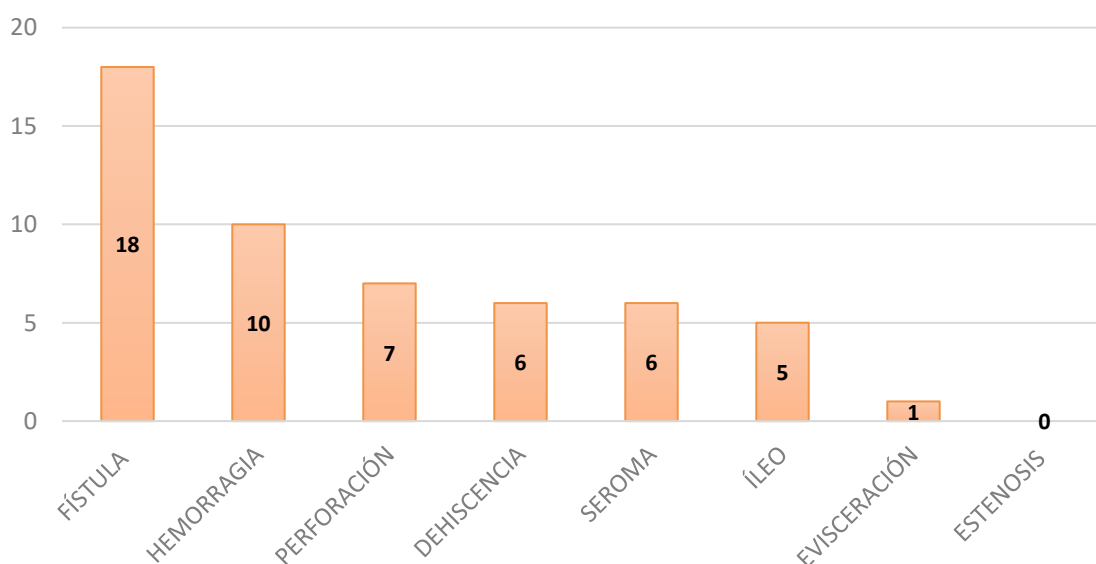


Fig. 49. Clasificación de complicaciones quirúrgicas postoperatorias en pacientes con IIA por EPC.

RESULTADOS

- En la Fig. 50 se muestran otras complicaciones no quirúrgicas no infecciosas presentes durante el ingreso.

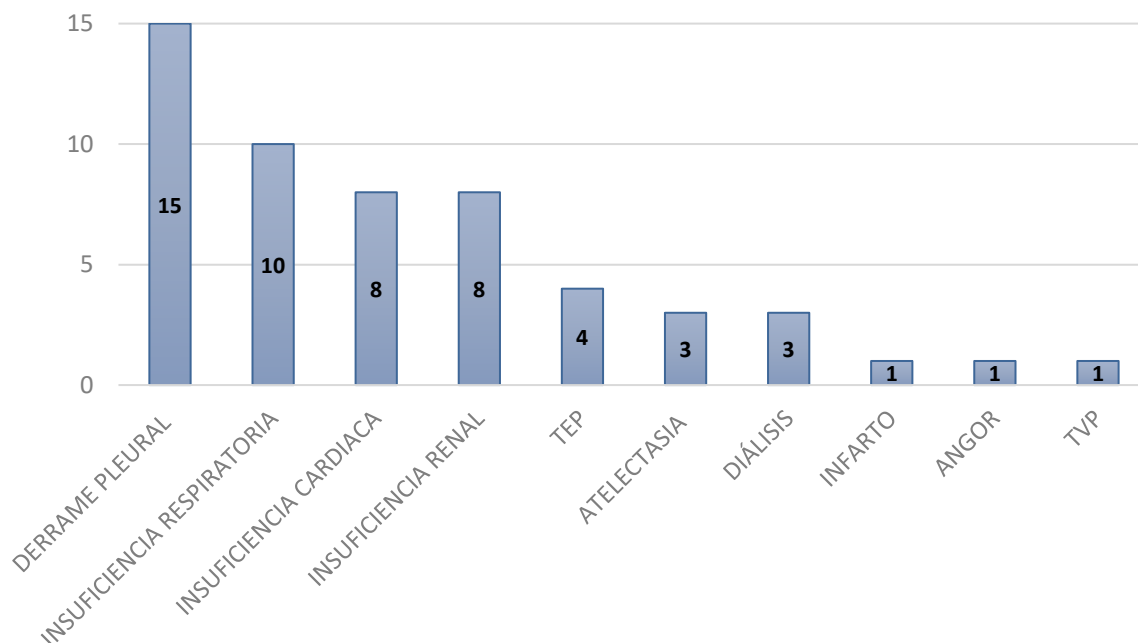


Fig. 50. Clasificación de complicaciones no quirúrgicas no infecciosas durante el ingreso en pacientes con IIA por EPC.

5.8.2. Caracterización microbiológica

- Se registraron 40 aislamientos de EPC en 40 pacientes con IIA asociada a EPC. La distribución de especies identificadas se muestra en la Fig. 51.
- En la Tabla 26 se especifican las clases de carbapenemasas aisladas.
- En la Fig. 52 se detallan los diferentes grupos de microorganismos presentes anteriormente al aislamiento de EPC.
- La infección previa por bacterias productoras de BLEE existió en 10 casos (25%).
- La presentación de la infección por EPC tuvo lugar como shock séptico en 11 casos (27,5%).
- En la Fig. 53 se muestran las sensibilidades a los diferentes antibióticos de las EPC identificadas según antibiograma.

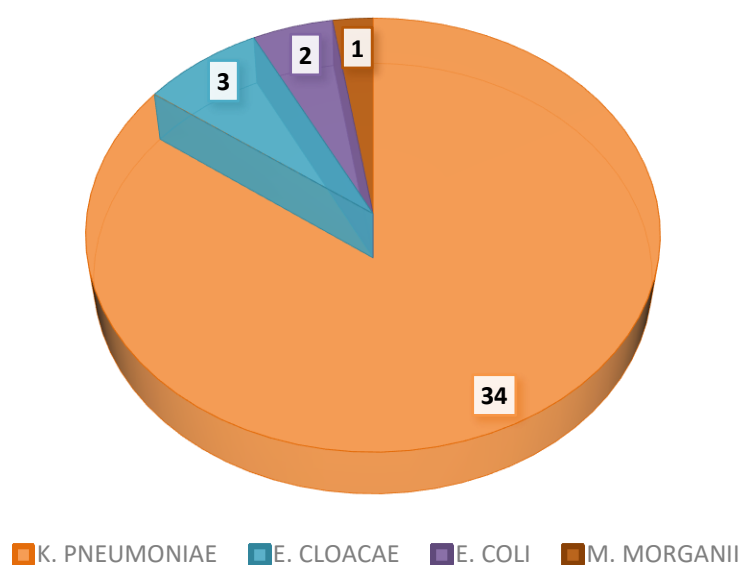


Fig. 51. Clasificación de las diferentes especies de EPC en pacientes con IIA.

Tabla 26. Clases de carbapenemasas identificadas en pacientes con IIA asociada a EPC.

Carbapenemasa	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>E. coli</i>	<i>M. morganii</i>
OXA-48	34	2	2	1
VIM	0	1	0	0

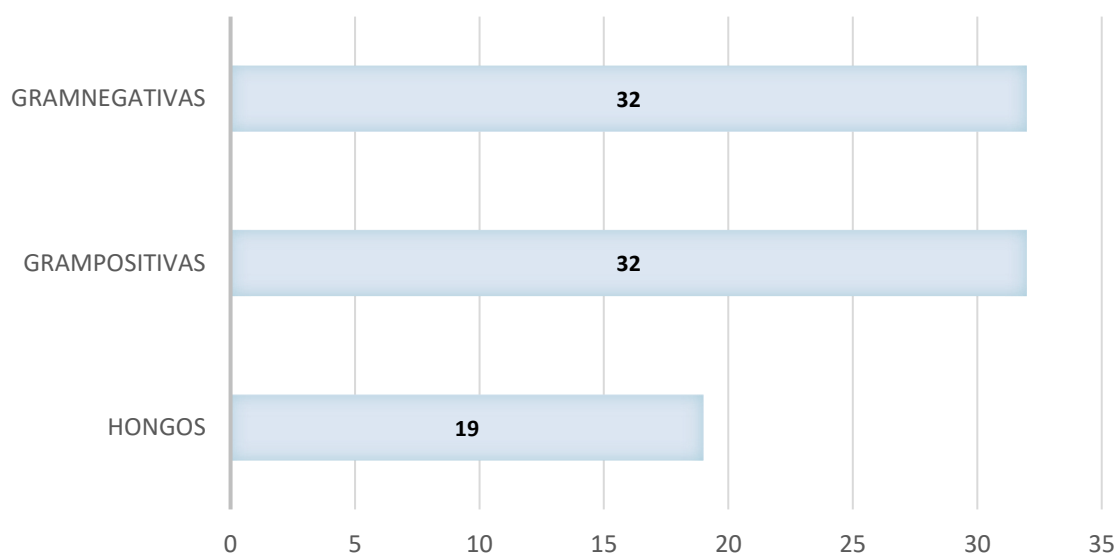


Fig. 52. Clasificación de grupos de microorganismos aislados previamente a EPC en los pacientes con IIA.

RESULTADOS

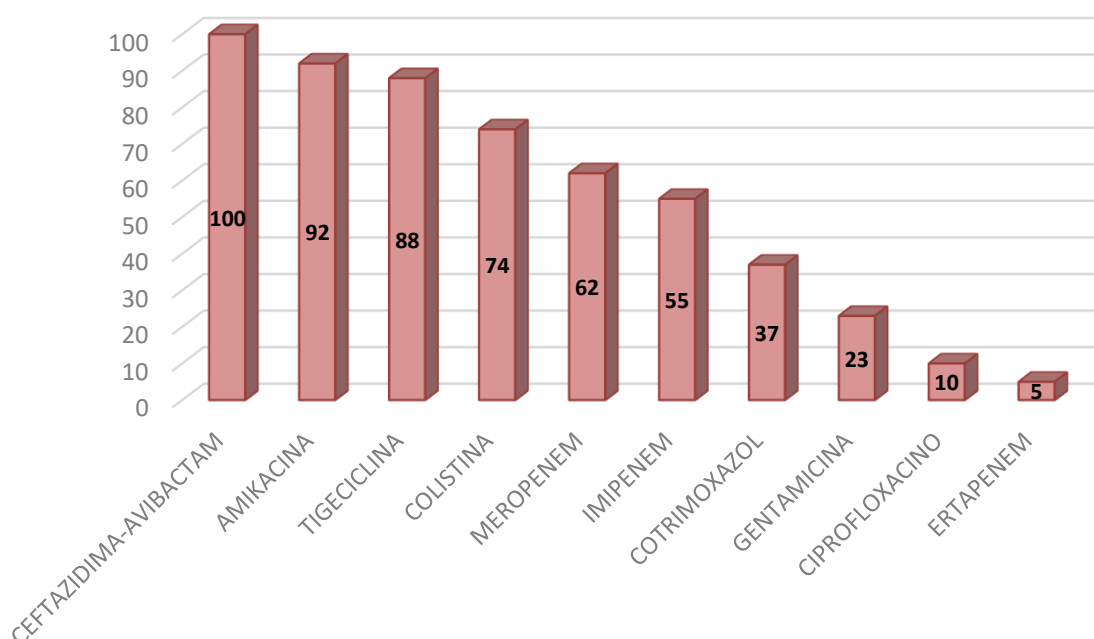


Fig. 53. Porcentajes de sensibilidades a antibióticos según antibiograma de las EPC (2013-2018) en pacientes con IIA.

5.8.3. Tratamiento antibiótico

- En todos los casos se administró algún tratamiento antibiótico durante los 30 días previos a la IIA por EPC. En 11 pacientes (27,5%) se administró tratamiento antibiótico previamente al ingreso, antibioterapia empírica en 31 pacientes (77,5%), y antibioterapia posterior al aislamiento de EPC (dirigida) en todos los casos.
- La antibioterapia empírica fue administrada siguiendo una pauta apropiada (según antibiograma de EPC) en 5 pacientes (12,5%), sin diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad. En la Fig. 54 se especifican las diferentes causas que motivaron la modificación de la pauta antibiótica empírica.
- Se analizó la pauta de antibioterapia administrada dirigida a EPC (según antibiograma), incluyendo régimen de antibioterapia y mortalidad (Tabla 27).
- La mediana de la duración del tratamiento antibiótico administrado en IIA dirigido a EPC fue de 14 [RIQ 9-20] días.
- La respuesta clínica al tratamiento de la IIA asociada a EPC se muestra en la Fig. 55.

RESULTADOS



Fig. 54. Análisis de las causas de la modificación de la pauta antibiótica empírica previa a EPC en pacientes con IIA.

Tabla 27. Antibioterapia dirigida a IIA por EPC incluyendo pauta y mortalidad.

Antibioterapia	Pacientes (n, %)	Mortalidad (n, %)	p
Tratamiento antibiótico dirigido adecuado	36 (90)	6 (16,7)	0,552
Monoterapia	9 (22,5)	2 (22,2)	0,645
Tigeciclina	5 (12,5)	1 (20)	1
Colistina	0 (0)	0 (0)	NA
Amikacina/gentamicina	1 (2,5)	0 (0)	1
Carbapenémico	3 (7,5)	1 (33,3)	0,448
Terapia combinada	31 (77,5)	5 (16,1)	0,645
Combinación de dos antibióticos	28 (70)	4 (14,3)	0,410
Combinación de tres antibióticos	3 (7,5)	1 (33,3)	0,448
Incluye tigeciclina	20 (50)	4 (20)	1
Incluye colistina	3 (7,5)	3 (100)	0,004
Incluye carbapenémico	17 (42,5)	2 (11,8)	0,677
Incluye meropenem	14 (35)	2 (14,3)	1
Tratamiento previo con carbapenémicos	29 (72,5)	6 (20,7)	0,650
Total	40 (100)	7 (17,5)	-

NA: no aplicable.

RESULTADOS

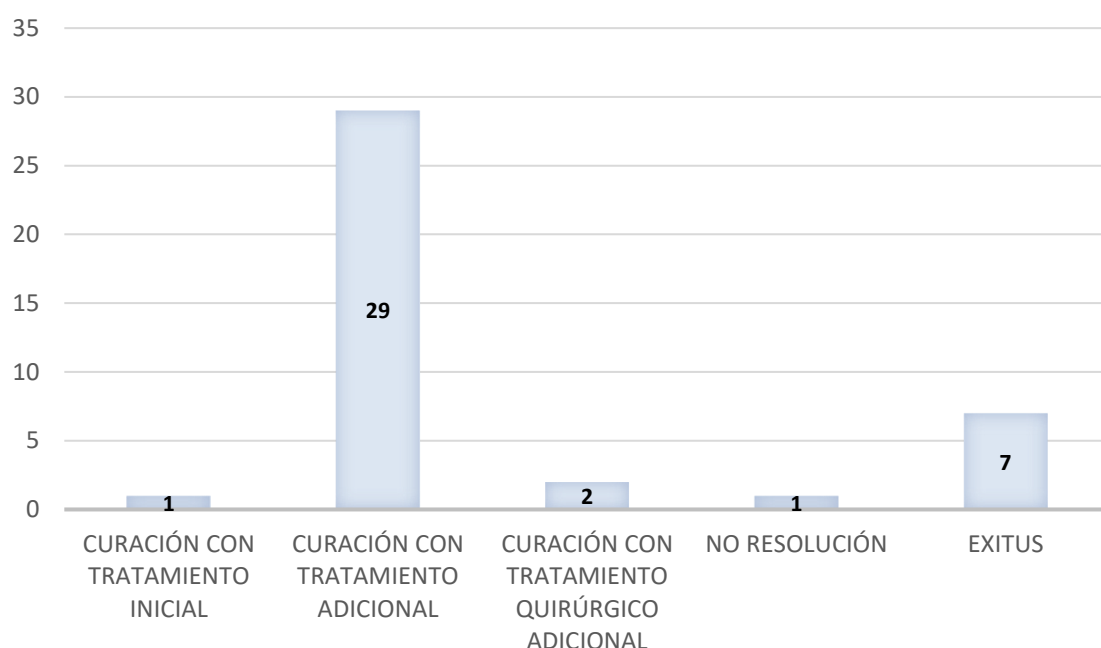


Fig. 55. Clasificación de las opciones de respuesta clínica al tratamiento de IIA asociada a EPC.

5.8.4. Factores de riesgo de adquisición

- Se incluyeron controles de IIA no asociada a EPC para el estudio de factores de riesgo de adquisición de IIA por EPC, utilizando una relación 3:1, siendo 40 casos y 120 controles (pareados según edad, sexo, índice de Charlson y localización de la patología intraabdominal).
- En la Tabla 28 se muestra el análisis bivalente de los factores de riesgo de IIA asociada a EPC, detallando las variables significativas.

Tabla 28. Análisis bivalente con las variables significativas asociadas con IIA por EPC.

Variable	Total N=160	Casos N=40	Controles N=120	p	OR (IC 95%)
Edad	64,7 ± 12,9	66,3 ± 11,4	64,7 ± 12,9	0,378	NA
Sexo masculino	100 (62,5)	25 (62,5)	75 (62,5)	1	NA
Índice Charlson	4 [2-6]	5 [3-6]	4 [2-6]	0,522	NA
Hospitalización	83 (51,9)	27 (67,5)	56 (46,7)	0,022	2,37 (1,12-5,04)
Endosc. digestiva	32 (19,4)	11 (27,5)	20 (16,7)	0,047	1,90 (1,21-4,41)
CPRE	22 (13,8)	12 (30)	10 (8,3)	0,001	4,71 (1,85-12,02)
Hemorragia	24 (15)	11 (27,5)	13 (10,8)	0,011	3,12 (1,27-7,69)

RESULTADOS

Antibioterapia $\geq 48h$	120 (75)	40 (100)	80 (66,7)	<0,001	NA
Fluoroq. $\geq 48h$	19 (11,9)	10 (25)	9 (7,5)	0,008	4,11 (1,53-11,03)
Aminog. $\geq 48h$	14 (8,8)	12 (30)	2 (1,7)	<0,001	25,29 (5,35-119,44)
Carbap. $\geq 48h$	72 (45)	29 (72,5)	43 (35,8)	<0,001	4,72 (2,15-10,38)
Pip-taz. $\geq 48h$	65 (40,6)	22 (55)	43 (35,8)	0,033	2,12 (1,06-4,52)
Otros β-L $\geq 48h$	37 (23,1)	19 (47,5)	18 (15)	<0,001	5,13 (2,31-11,38)

Aminog.: aminoglucósidos; Carbap.: carbapenémicos; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; Endosc.: endoscopia; Fluoroq.: fluoroquinolonas; NA: no aplicable; OR: odds ratio; Pip-taz.: piperacilina-tazobactam.

- El modelo de regresión logística construido con las variables incluidas se detalla en la Tabla 29. Se incluyen además los parámetros de calibración del modelo obtenido: prueba de Hosmer-Lemeshow y área bajo la curva ROC correspondiente (Fig. 56).

Tabla 29. Modelo de regresión logística predictor de adquisición de IIA por EPC.

Variable	Coefficiente B	p	OR (IC 95%)
Hospitalización	0,941	0,047	2,56 (1,01-6,49)
Endoscopia digestiva	1,413	0,010	4,11 (1,40-12,07)
Carbapenémicos $\geq 48h$	2,256	<0,001	9,54 (3,33-27,30)
Aminoglucósidos $\geq 48h$	3,816	<0,001	45,41 (7,90-261,06)
Constante	-3,655	<0,001	0,026
Test Hosmer-Lemeshow	Chi-cuadrado	p	
	4,140	0,658	

Área	Desv. error	p	IC 95%
0,844	0,040	<0,001	0,766-0,922

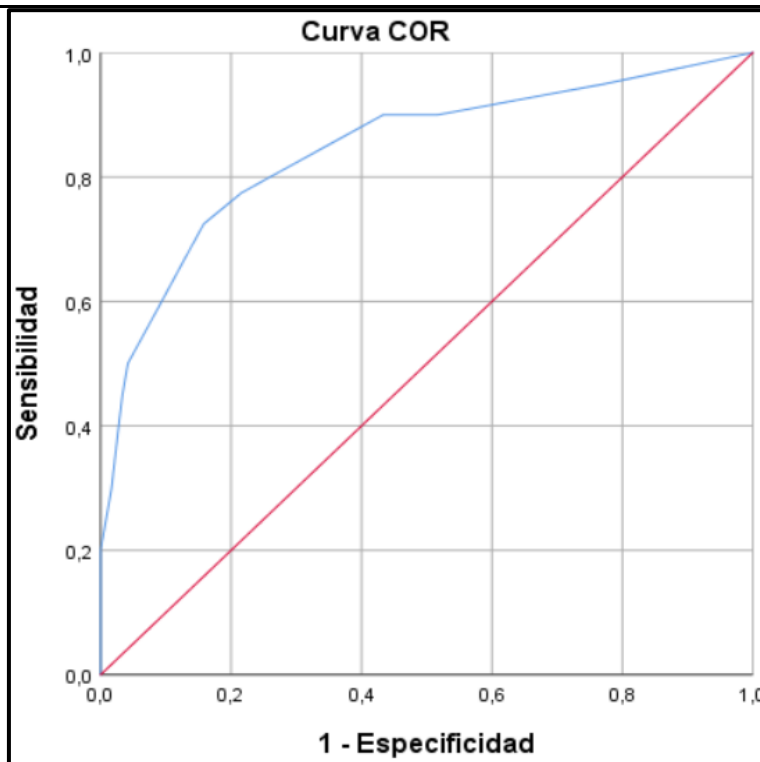


Fig. 56. Curva ROC correspondiente al modelo de regresión logística.

- A partir del modelo de regresión logística se desarrolló una escala de puntuación para evaluar el riesgo de aparición de IIA asociada a EPC sobre pacientes con IIA (Tabla 30).

Tabla 30. Escala de puntuación de riesgo de adquisición de IIA por EPC.

Variable	Coefficiente B	Coefficiente aprox.	Puntuación escala
Hospitalización	0,941	1	2
Endoscopia digestiva	1,413	1,5	3
Carbapenémicos ≥48h	2,256	2	4
Aminoglucósidos ≥48h	3,816	4	8

RESULTADOS

- Se asignó una probabilidad del riesgo tras la aplicación de la puntuación de dicha escala a los pacientes de la muestra estudiada, obteniendo además unos puntos de corte con las probabilidades calculadas, y pudiendo así catalogar el riesgo de forma cualitativa con la agrupación según diferentes puntos de corte de puntuación (Fig. 57 y Tabla 31).

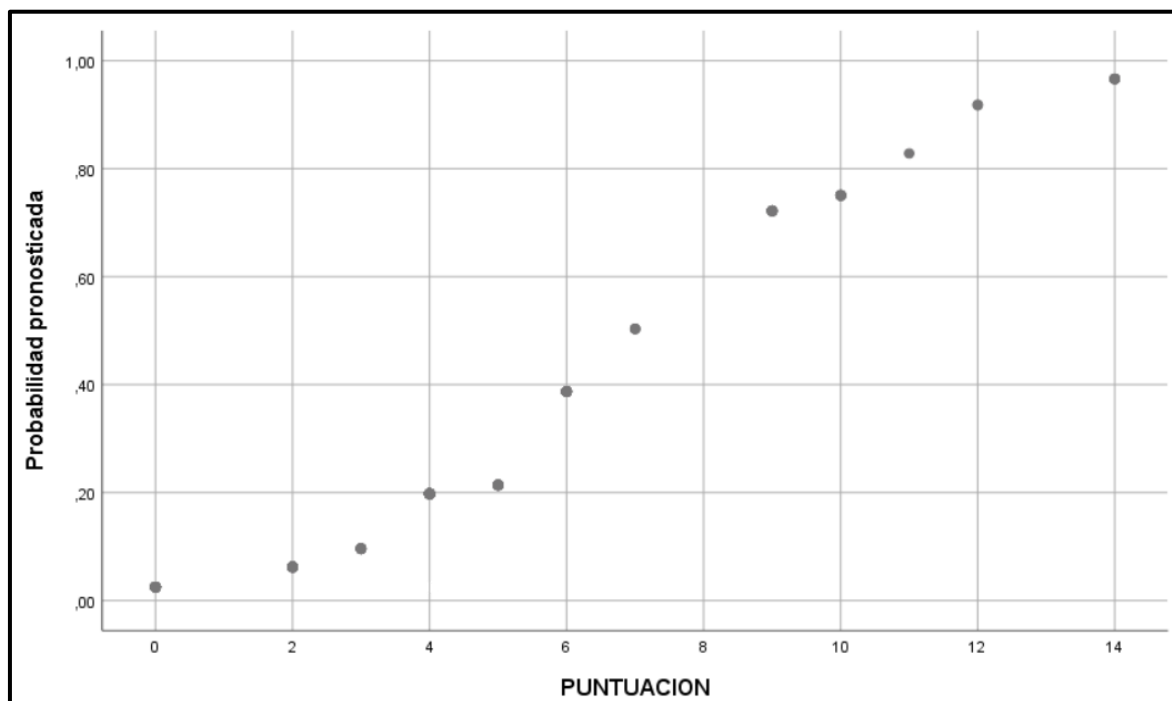


Fig. 57. Probabilidad de riesgo tras aplicar la escala de puntuación a la población estudiada.

Tabla 31. Escala cualitativa de probabilidad de riesgo.

RIESGO BAJO	RIESGO MODERADO	RIESGO ALTO	RIESGO MUY ALTO
0-2	3-6	7-10	11-17
0-10%	10-50%	50-75%	75-100%

- Se incluyeron también los parámetros de validez interna de prueba diagnóstica, evaluando así la precisión de la escala construida en la propia muestra. Se presentan la curva ROC (Fig. 58), el gráfico de representación de los valores de S y E para cada punto de corte de la escala de puntuación (Fig. 59) y los parámetros de prueba diagnóstica para dichos puntos de corte (Tabla 32). El punto de corte más preciso se situó en 5 puntos, con S del 75% y E del 81%. La máxima S (99%) se obtuvo con menos de 2 puntos, y la máxima E (100%) con 11 puntos o más.

Área	Desv. error	p	IC 95%
0,858	0,036	<0,001	0,788-0,928

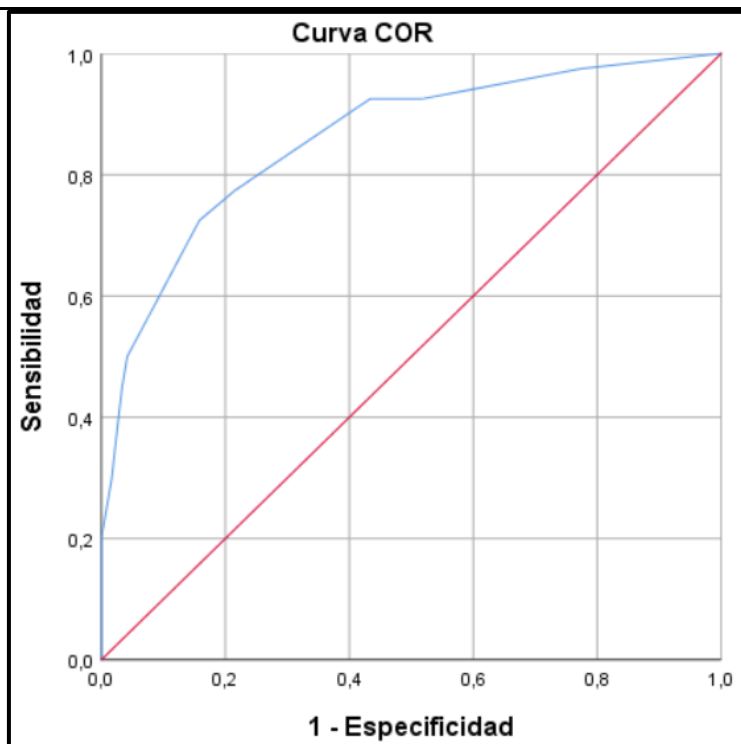


Fig. 58. Curva ROC correspondiente a la aplicación de la escala de puntuación a la muestra.

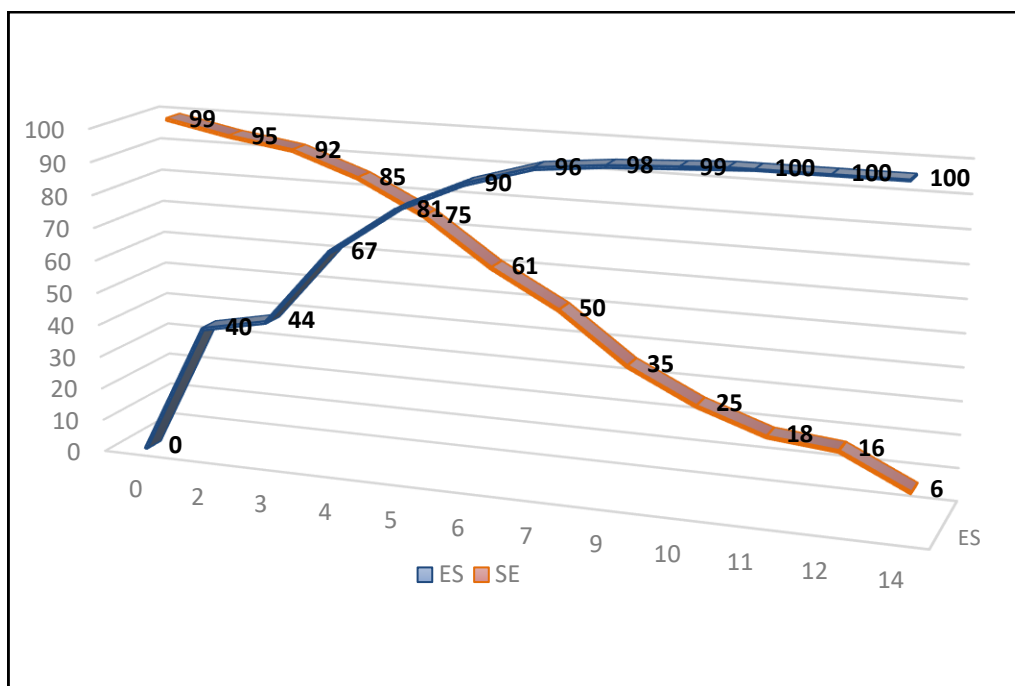


Fig. 59. Valores de sensibilidad y especificidad correspondientes a cada punto de corte de la escala de puntuación tras la aplicación a la muestra.

RESULTADOS

Tabla 32. Parámetros de prueba diagnóstica según los puntos de corte.

Puntuación	N (%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
≥2	82	95	40	51	95	82
≥5	30	75	81	64	81	72
≥6	30	61	90	69	74	71

5.8.5. Mortalidad

- Se identificaron 7 sobre 40 pacientes que fallecieron con IIA asociada a EPC, siendo la tasa de mortalidad a 30 días del 17,5%. Los porcentajes de mortalidad de IIA por EPC teniendo en cuenta la localización intraabdominal origen de la patología se detalla en la Fig. 60.

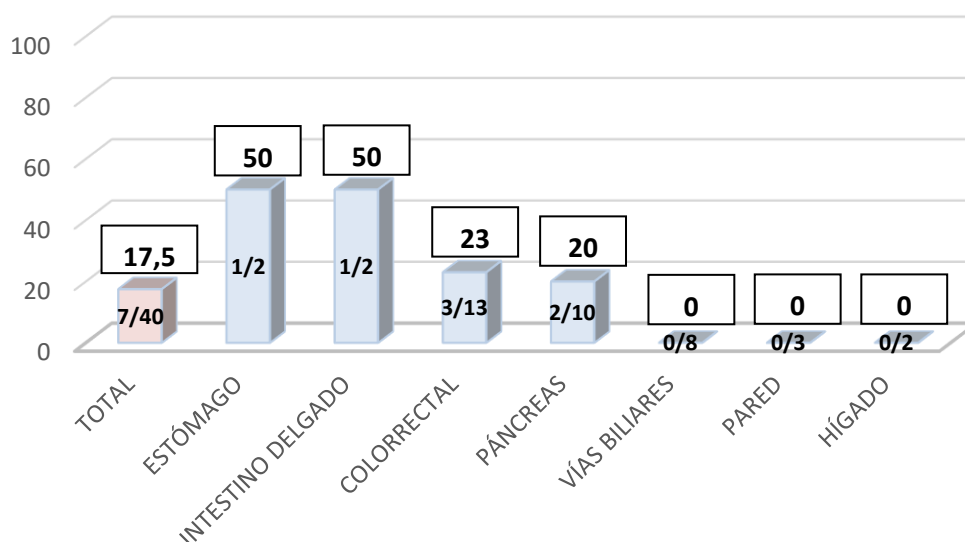


Fig. 60. Porcentajes de mortalidad según la localización de la patología en pacientes con IIA asociada a EPC.

- Los porcentajes de mortalidad en relación con el régimen de antibioterapia dirigida a EPC se describen en la Tabla 27.
- El análisis de mortalidad se realizó en primer lugar sobre la población global con IIA incluida en el estudio de casos y controles, siendo 160 pacientes en total (Tabla 33). A continuación se realizó el estudio de factores asociados a mortalidad en el subgrupo de pacientes con IIA por EPC, 40 pacientes (Tabla 34).

RESULTADOS

Tabla 33. Análisis de mortalidad en pacientes con IIA.

Variable	Total N=160	Supervivientes N=149	Exitus N=11	p	OR (IC 95%)
Edad > 65 años	71 (44,4)	62 (41,6)	9 (81,8)	0,012	6,31 (1,32-30,24))
Charlson > 2	111 (69,4)	100 (67,1)	11 (100)	0,019	NA
Índice ASA 3/4	85 (53,1)	75 (50,3)	10 (90,9)	0,012	9,33 (1,16-74,80)
Cardiopatía	26 (16,3)	21 (14,1)	5 (45,5)	0,018	5,08 (1,42-18,15)
Díálisis	17 (10,6)	12 (8,1)	5 (45,5)	0,002	9,51 (2,53-35,81)
Catéter v. central	93 (58,1)	83 (55,7)	10 (90,9)	0,026	7,95 (1,10-63,71)
V. mecánica/IOT	24 (15)	19 (12,8)	5 (45,5)	0,012	5,70 (1,58-20,52)
Transfusión	71 (44,4)	61 (40,9)	10 (90,9)	0,003	14,43 (1,80-115,64)
N. parenteral	81 (50,6)	72 (48,3)	9 (81,8)	0,032	4,81 (1,01-23,03)
Shock séptico	30 (18,8)	21 (14,1)	9 (81,8)	<0,001	27,43 (5,54-135,88)
Aminog. ≥48h	14 (8,8)	10 (6,7)	4 (36,4)	0,009	7,94 (1,99-31,76)
Otros β-L ≥48h	37 (23,1)	30 (20,1)	7 (63,6)	0,003	6,94 (1,91-25,27)
EPC	40 (25)	33 (22,1)	7 (63,6)	0,006	6,15 (1,70-22,30)

Aminog.: aminoglucósidos; ASA: *American Society of Anesthesiologists*; β-L: beta-lactámicos; Catéter v. central: catéter venoso central; EPC: Enterobacterias productoras de carbapenemasas; IOT: intubación orotraqueal; NA: no aplicable; N. parenteral: nutrición parenteral; OR: odds ratio; V. mecánica: ventilación mecánica.

Tabla 34. Análisis de mortalidad en pacientes con IIA asociada a EPC.

Variable	Total N=40	Supervivientes N=33	Exitus N=7	p	OR (IC 95%)
Inmunodepresión	14 (35)	9 (27,3)	5 (71,4)	0,039	6,67 (1,09-40,73)
Neoplasia sólida	21 (52,5)	14 (42,4)	7 (100)	0,009	NA
Metástasis sólida	6 (15)	2 (6,1)	4 (57,1)	0,005	20,67 (2,61-163,80)
Transfusión	21 (52,5)	14 (42,4)	7 (100)	0,009	NA
Shock séptico	11 (27,5)	6 (18,2)	5 (71,4)	0,011	11,25 (1,75-72,50)

NA: no aplicable; OR: odds ratio.

5.8.6. Estancia y costes sanitarios

- La mediana de estancia hospitalaria global fue de 43 [RIQ 27-64] días en pacientes con IIA asociada a EPC (n=40), mayor que en pacientes con IIA no EPC (n=120), con 27 [RIQ 18-35] días ($p<0,001$).
- Se estudió la estancia hospitalaria según las diferentes localizaciones descritas, realizando un análisis de cada localización en los casos frente a los controles (Fig. 61).

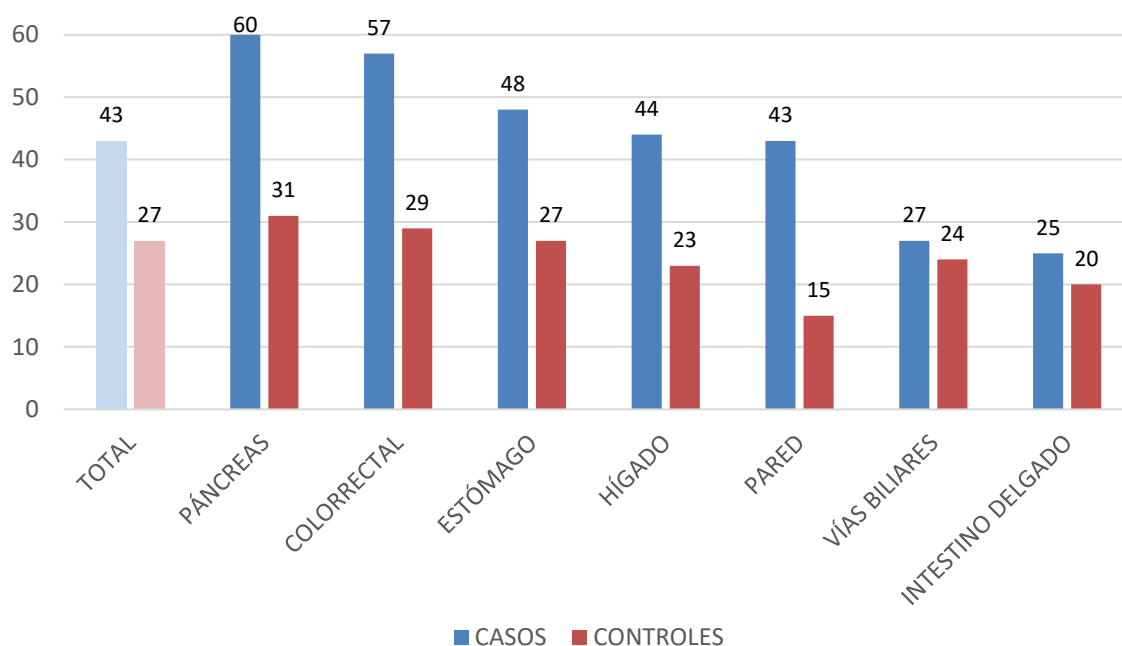


Fig. 61. Clasificación de la estancia hospitalaria según la localización de la patología en pacientes con IIA asociada o no a EPC.

- Se registraron 11/40 pacientes (27,5%) que reingresaron a 90 días en los casos con IIA por EPC, y 20/120 pacientes (16,7%) en los controles de IIA no EPC ($p=0,223$).
- La mediana del coste del ingreso por paciente fue de 28.307 [RIQ 12.518-49.824] euros en pacientes con IIA asociada a EPC, siendo la mediana del coste en pacientes con IIA no asociada a EPC (controles) de 18.149 [RIQ 10.702-24.797] euros ($p=0,064$).
- En la Fig. 62 se especifican los costes del ingreso según la localización origen de la patología intraabdominal, comparando cada localización en los casos frente a los controles.

RESULTADOS

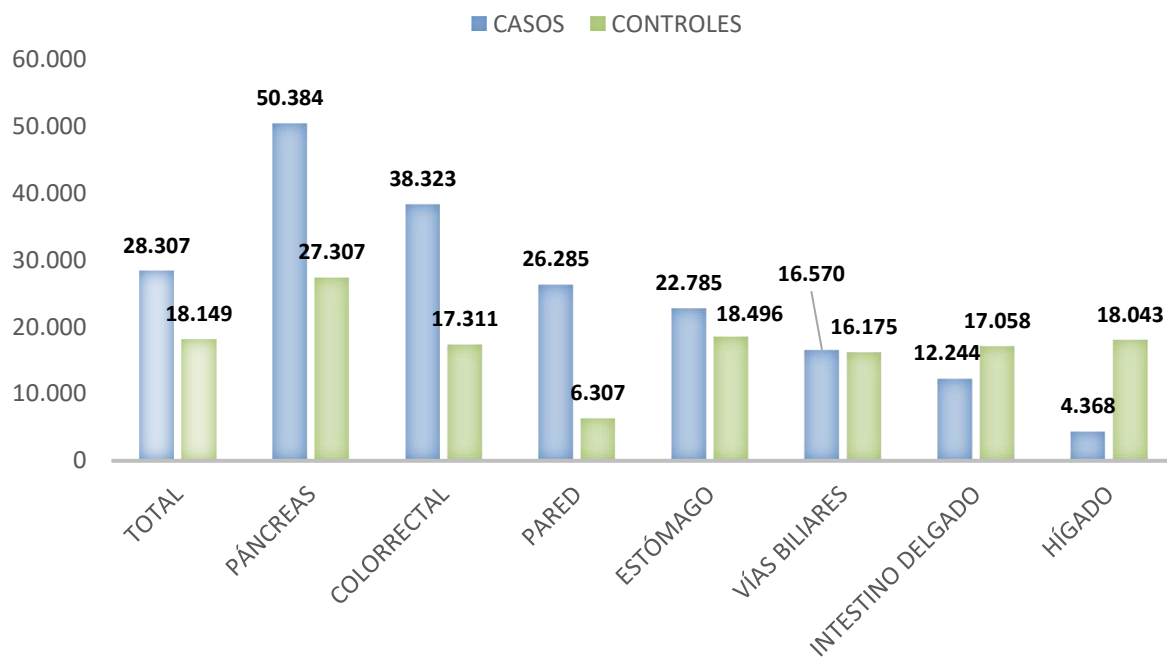


Fig. 62. Mediana del coste sanitario del ingreso según la localización de la patología en pacientes con IIA asociada o no a EPC.

6. DISCUSIÓN

6.1. Características epidemiológicas y clínicas de las infecciones por EPC

6.1.1. Análisis epidemiológico

En el periodo de 6 años del estudio, se objetivó una evolución ascendente en cuanto al diagnóstico de casos de infección asociada a EPC en el servicio de CGD, pasando de 4 a 18 casos entre 2013 y 2016, con un descenso posteriormente (8 casos), y la estabilización en el último año. Hay que tener en cuenta que la incidencia anual de infección nosocomial en el servicio tuvo una evolución similar, siendo también ascendente en los primeros 4 años, con un descenso en los últimos años hasta situarse entre 8-10%, porcentajes ya similares a los datos del estudio nacional español EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España) (178), que recoge unas tasas en torno al 8% en la última década. Hay que tener en cuenta que son cifras globales de infección nosocomial, y que en hospitales de gran tamaño con más de 500 camas dichas tasas pueden superar el 10% según lo recogido desde departamentos quirúrgicos.

La comparación de estos datos indica muy probablemente una mejoría en la prevención y control de las infecciones nosocomiales en nuestro servicio a lo largo del tiempo, especialmente de las IQ, que ya son las infecciones nosocomiales más comunes en el medio hospitalario y dentro de las IQ las infecciones órgano-espacio o IIA (178) (las más relevantes en nuestro trabajo).

Si bien las tasas de infección nosocomial en el servicio de CGD han disminuido en los últimos años, debe señalarse que la incidencia anual de infección por EPC ha aumentado año tras año, pasando en el mencionado periodo de 6 años, del 1,6% en 2013 al 6,4% en 2018. Esto significa que en el año 2018 más del 6% de los pacientes ingresados en CGD con diagnóstico de infección nosocomial asociaron EPC. Las cifras de incidencia de EPC no se conocen con exactitud en nuestro medio, si bien España se encuentra en el nivel 4 de diseminación de EPC según el proyecto europeo EuSCAPE, donde se describen cifras variables entre los diferentes países respecto a las tasas de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (0-65%), con gran diferencia la más prevalente entre las EPC (109).

En la misma línea con la descripción realizada de la evolución de infecciones nosocomiales asociadas a EPC en nuestro servicio de CGD, también se ha descrito un incremento sustancial en los años previos de infecciones asociadas a BMR. Se pasó de una incidencia del 5,6% en 2007 al 15,2% en 2011 (70% de infecciones nosocomiales) (126); si bien los primeros casos de infecciones por EPC se identificaron en 2013.

En cuanto a la incidencia de infecciones por EPC sobre el total de pacientes ingresados, la evolución fue ascendente partiendo del 0,2% inicial e incluyendo picos en años intermedios del 0,7-0,9%, estabilizándose en un 0,6% final. Si bien se ha descrito un origen multifactorial de la adquisición de EPC, en zonas con alta prevalencia se ha estimado un riesgo de colonización de aproximadamente el 5% (179, 180), y un riesgo de infección en pacientes colonizados del 10-30% (118). Teniendo en cuenta el número medio de pacientes ingresados al año en nuestra serie, al aplicar estas estimaciones existiría colonización en

teóricamente algo más de 94 pacientes, y en 19 pacientes una infección por EPC al año. A pesar de que el resultado es un número algo elevado y teniendo en cuenta que los porcentajes mencionados proceden de trabajos en países endémicos, los datos no son tan distantes, siendo la media de pacientes con infección por EPC de 11 casos al año y existiendo en un año 18 casos (2016).

En España se ha estimado una prevalencia de la infección por cepas EPC de *K. pneumoniae* (que son responsables en el país de aproximadamente el 75% de infecciones por EPC) sobre el total de cepas *K. pneumoniae*, habiendo pasado en unos años de un 0,2% a un 1,7%, y en *E. coli* de un 0,001% a un 0,5% (181, 182).

Estas consideraciones deben hacernos reflexionar acerca de la considerable incidencia de casos presente en la serie estudiada, con unos números quizá más cercanos a los de aquellas zonas con mayor prevalencia de EPC de lo inicialmente previsible.

6.1.2. Análisis de factores clínicos

Se han descrito numerosos factores clínicos del paciente y extrínsecos al paciente relacionados con la adquisición de infecciones asociadas a EPC (14, 47, 48, 116, 122, 123, 128, 179, 183-186). Según los diferentes trabajos analizados, se han establecido algunas variables en relación con la colonización, otras variables asociadas con la infección, y otras distintas en relación al paso de colonización a infección por EPC. Los estudios publicados incluyen pacientes de áreas de población diferentes, con distintos porcentajes de resistencias en esas localizaciones, y sometidos a procedimientos y tratamientos variables. A pesar de las diferencias, los principales factores descritos son comunes entre los trabajos, e incluso también se comparten muchas de las variables indistintamente al estudiar colonización en unos estudios e infección en otros.

En nuestra población de 67 pacientes con infecciones asociadas a EPC no se estudió la causalidad entre la presencia de dichos factores clínicos y la aparición de infección por EPC (excepto específicamente en IIA, analizada más adelante), si bien la prevalencia de dichos factores sí fue analizada de forma exhaustiva. Hubo similar porcentaje de pacientes de cada sexo, no habiéndose descrito asociación de esta variable con mayor riesgo de adquisición de EPC. En nuestra población se observó una mediana del índice de comorbilidad de Charlson de 4, considerándose elevada debido al riesgo de mortalidad asociado (187, 188). Se ha descrito un riesgo superior de adquisición de EPC en relación a la combinación de comorbilidades, incrementándose con una valoración subóptima del estado funcional del paciente o un índice de comorbilidad alto (189-191). Bhargava et al. identificaron a través de un estudio tipo caso-control la presencia de un índice de Charlson superior a 3 como un predictor independiente para la adquisición de EPC en pacientes con acceso reciente a instituciones sanitarias, con un riesgo incrementado en 4,8 veces en presencia de dicho factor (183). Con estas consideraciones reflejadas en diferentes trabajos, la valoración del riesgo con el estado funcional y las comorbilidades deberán primar sobre la edad como dato de referencia absoluto, siendo la edad media en nuestra serie no excesivamente alta con 68 años.

DISCUSIÓN

En nuestra serie destacaron como posibles factores de riesgo diferentes variables con alta prevalencia. Entre las comorbilidades aquellas más comunes fueron: neoplasia sólida (44%), inmunodepresión (32%), diabetes (25%), tabaquismo (25%), patología digestiva crónica (20%), patología de vías biliares (20%), anemia (19%), cardiopatía (19%), obesidad (19%), insuficiencia renal crónica (16%). Todos estos posibles factores han sido descritos en estudios previos, destacando entre ellos inmunodepresión, diabetes y neoplasia (48, 116, 128, 175, 179, 183).

Todos los pacientes analizados tuvieron prescripción de antibioterapia previamente a la identificación de EPC, existiendo hospitalización en el 64% de ellos en el año previo. La antibioterapia previa y el empleo de dispositivos médicos o procedimientos invasivos son los dos factores de riesgo principales descritos en la literatura según un metaanálisis reciente (175). En dicho trabajo se estudiaron los factores protectores y de riesgo en relación a la adquisición de EPC, identificándose la utilización de servicios médicos con una estimación del riesgo aumentado en 5 veces, procedimientos invasivos en 4 veces y carbapenémicos en 4 veces. El empleo de antibióticos es el factor más mencionado en los diferentes trabajos, asignándose una potencia variable en relación a un mayor o menor riesgo según los grupos o familias de antibióticos, entre los que destaca sobre el resto el uso de carbapenémicos (175).

Un 20% de los pacientes analizados tuvo un ingreso durante al menos 48 horas en una UCI, siendo también una variable a tener en cuenta en todo paciente y más específicamente aún en pacientes quirúrgicos de CGD, habiéndose asociado un riesgo incrementado de forma cuantitativa acorde al tiempo de hospitalización en UCI (190-192).

Entre los dispositivos o catéteres, destacan en nuestra serie el empleo de sonda vesical o nasogástrica (82% y 41%, respectivamente), nutrición parenteral (59%), catéter venoso central (55%) y ventilación mecánica (20%). Los dispositivos con mayor relevancia en la adquisición de EPC según los resultados de los diferentes artículos publicados son el empleo de ventilación mecánica y las diferentes sondas (116, 175).

Hasta el 88% de los pacientes de nuestro trabajo fueron sometidos a alguna intervención quirúrgica previa a la adquisición de EPC, y casi el 80% de ellos a una cirugía abdominal. En el estudio descriptivo de los pacientes intervenidos, destaca un alto porcentaje de pacientes con categoría de riesgo anestésico ASA III (con hasta casi el 60%), lo cual está en relación con lo comentado anteriormente acerca de un índice de comorbilidad o riesgo quirúrgico altos en pacientes con EPC. También hay que tener en cuenta el tipo de intervención realizada, destacando entre los procedimientos abdominales aquellos relacionados con patologías de las áreas colorrectal o pancreática, correspondiendo al 40% y al 23%, respectivamente. Hasta la fecha son escasos los trabajos que analizan de forma específica y exhaustiva las infecciones por EPC en pacientes quirúrgicos, incluyéndose únicamente algunos casos de pacientes intervenidos (la mayoría de estos con IIA) en estudios con una mayoría de pacientes con otro tipo de infecciones o no sometidos a cirugía. En un trabajo descriptivo acerca de infecciones asociadas a *K. pneumoniae* portadora de carbapenemasa tipo KPC, se analizaron 30 pacientes hospitalizados en una UCI de pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía abdominal (127). En dicho estudio hasta

DISCUSIÓN

el 56% de los pacientes habían sido sometidos a un procedimiento quirúrgico por patología del área colorrectal.

Algunos de los estudios que incluyen pacientes quirúrgicos con adquisición de EPC, son aquellos que analizan pacientes ingresados en UCI o reanimación con especialización posquirúrgica (127, 128). La realización de una cirugía asocia un incremento en el riesgo de morbilidad de los pacientes hospitalizados, con el riesgo añadido de adquirir una infección por BMR, en concreto EPC. La cirugía como propio factor de riesgo para la adquisición de EPC también ha sido propuesta en varios trabajos, como en un estudio español que describió la cirugía abdominal en el ambiente de una UCI quirúrgica especializada (128). En otros artículos se identificó de forma similar la relación entre la cirugía reciente y un riesgo incrementado de adquirir EPC (193, 194).

Otro subgrupo de pacientes quirúrgicos con adquisición de EPC analizado en la literatura es aquel formado por pacientes inmunodeprimidos tras TOS (129, 130, 195-198). La tasa de infección por EPC en estos pacientes se ha descrito en 5-10% (199), con una mortalidad estimada en 30-50% (200). Estas infecciones suelen aparecer en las primeras semanas tras realizar el implante (200), incluyendo los factores de riesgo tradicionales para EPC en altos porcentajes, como son la administración de múltiples antibióticos, suma de múltiples comorbilidades, procedimientos invasivos, visitas frecuentes al hospital, sesiones de hemodiálisis o transfusiones de repetición (195-199).

Dentro de los procedimientos con mayor o menor grado de invasividad realizados a los pacientes durante el ingreso hospitalario, destaca en nuestra serie la realización de algún procedimiento endoscópico digestivo en el 25% de casos, incluyendo la realización de CPRE en el 22%. Este hecho debe ser tenido en cuenta por su alto porcentaje, habiéndose identificado la endoscopia digestiva o biliar previa como factor de riesgo independiente para la adquisición de EPC en un trabajo acerca de pacientes quirúrgicos en una UCI especializada (128). La realización de estos procedimientos ya ha sido descrita previamente como factor de riesgo en numerosos estudios, también en artículos que estudian aquellos predictores de aparición de infección en pacientes colonizados por EPC (123, 201). Se han publicado artículos que reflejan la preocupación existente en torno a varios brotes previos de EPC y la utilización de endoscopios, especialmente aquellos de aparato digestivo, principalmente en relación a problemas derivados de su correcta desinfección y vigilancia (202, 203). Tal fue la situación en ciertos casos, que en algunos países se han desarrollado nuevas recomendaciones y documentos de consenso con el objetivo de optimizar los métodos de desinfección de estos instrumentos y las medidas de prevención, para minimizar todo lo posible la transmisión de EPC (204, 205).

Algunos trabajos han analizado el riesgo de adquirir infección en aquellos pacientes ya colonizados por EPC (portadores asintomáticos). Los predictores identificados incluyen la institucionalización habitual, diabetes, neoplasia sólida, ingreso en UCI, catéter venoso central, sonda vesical, traqueostomía y otros procedimientos invasivos (201, 206).

Por último, algunos trabajos han analizado aquellos factores que pueden incrementar el riesgo de una nueva infección asociada a EPC en el mismo paciente. Aunque en nuestra

serie no se hizo un seguimiento estricto de los pacientes para detectar aquellos casos con descolonización de EPC, se ha sugerido que no suele ocurrir de manera temprana tras el alta, pudiendo persistir la colonización en portadores asintomáticos hasta varios meses o incluso años (189, 207-209). Se han descrito algunos factores de riesgo para la persistencia de la colonización, incluyendo la presencia de catéteres o una peor valoración del estado funcional (189), la prescripción de inhibidores de la bomba de protones en suma con los antibióticos (210), el empleo de carbapenémicos y la hospitalización prolongada y de repetición (207). En relación a la recurrencia de adquisición de EPC tras la supuesta erradicación, en un estudio de tipo caso-control con un seguimiento al año, se detectó una tasa de recurrencia del 25% a los 6 meses de la supuesta erradicación de EPC, y del 7,5% a un año, sugiriéndose la posible necesidad de seguimiento al menos durante un año tras el último cultivo positivo (161). En dicho estudio se identificaron como factores de riesgo en relación a la recurrencia, la presencia de cuerpos extraños o dispositivos en el momento de la erradicación, y nuevos ingresos en centros sanitarios durante el seguimiento.

6.2. Perfil microbiológico de las infecciones por EPC

6.2.1. Caracterización microbiológica

En el presente trabajo, las infecciones más comunes (teniendo en cuenta el foco principal en cada paciente) fueron IIA, seguidas de infecciones de herida quirúrgica, representando el 60% y el 24%, respectivamente. Era previsible que, según la población específica incluida en el estudio (pacientes quirúrgicos del servicio de CGD y la mayoría con cirugía abdominal previa), la distribución de infecciones asociadas a EPC haya sido esta. En la misma línea se encuentran también las localizaciones de los aislamientos (destacando en frecuencia abscesos o muestras de drenajes percutáneos).

A resaltar que en casi el 40% de los pacientes el aislamiento de EPC tuvo lugar en muestras procedentes de dos o más localizaciones diferentes en el mismo paciente. Este hecho ya ha sido descrito, habiéndose señalado como posible factor de riesgo de infección en pacientes colonizados. Gianella et al. identificaron a través de un estudio prospectivo multicéntrico la colonización en múltiples localizaciones en un mismo paciente como el predictor más potente para la aparición de bacteriemia sobre pacientes con colonización rectal de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (123).

En nuestra serie la EPC más común fue *K. pneumoniae*, representando el 85% sobre el total. Estos resultados están en la misma línea que los datos publicados acerca de la diseminación a nivel mundial de las EPC, siendo *K. pneumoniae* la más prevalente de forma destacada (47, 107, 109). En Europa, la problemática de las EPC se centra sobre todo en los países mediterráneos. Los aislamientos de *K. pneumoniae* como EPC han aumentado dramáticamente a lo largo de la última década, siendo la prevalencia actual de al menos el 7% sobre el total de cepas de *K. pneumoniae* (109, 211).

Prácticamente todas las EPC identificadas portaban carbapenemasa OXA-48 (66 sobre 68 aislamientos, 97%). A nivel mundial OXA-48 tiene una amplia distribución actualmente, existiendo varios países endémicos como Turquía, India o países norteafricanos (47). En Europa la prevalencia de OXA-48 es cada vez mayor, aunque con tasas variables

DISCUSIÓN

dependiendo de cada país (107, 109). Teniendo en cuenta los datos del proyecto multicéntrico europeo EuSCAPE, se identificó una prevalencia de OXA-48 en torno al 26% en cepas de *K. pneumoniae* (ocupando el segundo lugar en frecuencia tras las enzimas tipo KPC, con un 31%), y un 22% en cepas de *E. coli* (107). Los países con porcentajes más altos de la clase OXA-48, rondando el 70%, fueron Turquía, Rumanía y España.

Según los datos publicados recogidos en estudios multicéntricos con alto volumen de pacientes, en España la especie de EPC más común es *K. pneumoniae*, ocupando en torno al 75% del total (115, 182). La enzima OXA-48 es ampliamente la más prevalente con aproximadamente un 70-75%, presente sobre todo en *K. pneumoniae* (107, 115, 182, 212).

En España, las comunidades autónomas con más casos declarados de EPC son la Comunidad de Madrid y Cataluña (182, 213). En concreto, en la Comunidad de Madrid las *K. pneumoniae* son las más prevalentes (73%), representando la enzima OXA-48 casi el 70% de todas las clases de carbapenemasas tipificadas (214).

Analizando específicamente el subgrupo de pacientes con IIA asociada a EPC en nuestro servicio de CGD, los resultados fueron prácticamente idénticos a los globales de la serie: *K. pneumoniae* fue la EPC más común (85%), siendo prácticamente OXA-48 la única carbapenemasa presente (39 sobre 40 aislamientos, 97,5%).

Cabe destacar el caso de una paciente con infección de herida quirúrgica intervenida previamente de neoplasia de vesícula biliar (colecistectomía, resección hepática y hemicolectomía derecha). Se aislaron dos EPC diferentes, *K. pneumoniae* y *E. coli*, ambas portadoras de OXA-48. Este fenómeno ha sido descrito previamente, en concreto también la coexistencia de *K. pneumoniae* y *E. coli* portadoras de OXA-48 en el mismo paciente (215). Se considera una característica específica de las EPC, estando en relación con su capacidad de diseminación. Este hecho hace referencia a la transferencia activa de las resistencias mediada por plásmidos, y a su ya conocido papel en la transmisión de este tipo de BMR, incluso inter-especies (216). Se ha publicado la presencia de múltiples EPC en un mismo paciente, bien con la misma clase de carbapenemasa o siendo clases diferentes; o en cambio la misma EPC portando diferentes clases de carbapenemasas a la vez (215, 217-220).

En aproximadamente la mitad de los pacientes con infecciones por EPC hubo presencia de otras bacterias grampositivas y/o gramnegativas. Esto va acorde con la conocida naturaleza de la IIA, donde es habitual el contexto de las infecciones polimicrobianas, sobre todo en el caso de IIA complicada (156).

En el 18% de los pacientes de la serie se identificó un antecedente de aislamiento de bacterias productoras de BLEE, siendo el porcentaje del 25% en el subgrupo de casos de IIA asociada a EPC. La presencia previa de BLEE habla probablemente de una gran presión antibiótica en el ambiente, habiéndose descrito en un trabajo multicéntrico español con gran número de aislamientos la coexistencia de BLEE con EPC en hasta el 70% de casos, pudiendo llegar al 90% en EPC portadoras de OXA-48 (182). En la misma línea, en un estudio realizado con pacientes de una UCI quirúrgica especializada en un entorno con alta prevalencia de *K. pneumoniae* portador de BLEE, Maseda et al. identificaron hasta un 85% de BLEE en pacientes portadores de EPC (128). En dicho trabajo, la co-selección de

BLEE tras exposición a cefalosporinas de amplio espectro y la combinación de beta-lactámicos e inhibidores de beta-lactamasas, se identificó como uno de los predictores de adquisición de EPC en el grupo de pacientes analizados.

6.2.2. Perfiles de resistencia

Al analizar las sensibilidades según antibiograma en el periodo global de la serie, se objetivó una sensibilidad excelente a ceftazidima-avibactam (100%), al igual que a amikacina y tigeciclina, que superaron ambos el 90%. En un rango menor de sensibilidad se encontró a imipenem, meropenem y colistina, oscilando entre 60-70%. Otros antibióticos presentaron porcentajes de sensibilidad bajos (gentamicina, 20%) o muy bajos (ciprofloxacino o ertapenem, <10%). Si bien estos datos corresponden a unos porcentajes medios en relación a la evolución temporal de la serie estudiada, se pueden extraer unas conclusiones observando dicha evolución. Ceftazidima-avibactam es un antibiótico de introducción reciente en los últimos años, sin haberse objetivado resistencias en la serie analizada. Amikacina y tigeciclina aún mantienen una sensibilidad aceptable, pero en los últimos años se nota un descenso, rondando el 80%. En los últimos años la sensibilidad de EPC a colistina ha disminuido de forma considerable, manteniéndose en un 30-40% (con la excepción del último año del estudio). Imipenem y meropenem mantienen una sensibilidad estable en el periodo de tiempo analizado. Gentamicina, ciprofloxacino y ertapenem mantienen unos porcentajes de sensibilidad bastante bajos, destacando una sensibilidad nula a ertapenem en los últimos años.

Al estudiar el subgrupo de pacientes con IIA por EPC, el subgrupo con mayor frecuencia de infección por EPC en la serie, los porcentajes de sensibilidad según antibiograma fueron muy similares a la serie global.

En la literatura se han publicado unas tasas de resistencia de EPC variables según cada país, pudiendo diferir además entre diferentes regiones (siendo dichas resistencias distintas en cada centro ya que las características de la población y la presión antibiótica son muy variables). A través del estudio europeo EuSCAPE (107), se identificó una sensibilidad global a colistina para cepas EPC de *K. pneumoniae* del 72%, y del 95% a tigeciclina, encontrándose las mayores tasas de resistencia en Italia, Rumanía, Turquía y España (coincidiendo a su vez con los mismos países con mayores porcentajes de OXA-48). Las cepas PDR de *K. pneumoniae* se identificaron de media en el 9% del total de cepas EPC de la especie, con un porcentaje en España del 0,9%. Según los resultados publicados en estudios multicéntricos acerca de aislamientos de EPC en España (107, 115, 182, 221, 222), los antibióticos con sensibilidades más altas fueron, de forma similar a nuestro estudio: amikacina (77%-92%), tigeciclina (68%-82%) y colistina (78-95%). En el caso de carbapenémicos, imipenem y meropenem, los porcentajes están en torno a 65-70%, coincidiendo también con nuestros resultados. Igualmente, los antibióticos con menor sensibilidad mantienen las tasas al revisar los diferentes trabajos.

Cabe destacar la creciente aparición de resistencias a colistina en los últimos años en diferentes especies de EPC, aun siendo un antibiótico para uso de rescate, siendo algo más variable la tasa de resistencia entre diferentes países (107). Se han publicado unas tasas de resistencia de EPC a colistina de hasta el 40% en países como Italia (223),

DISCUSIÓN

existiendo el riesgo de una rápida propagación de los genes de resistencia a colistina (transferencia entre plásmidos) (224).

Si bien ceftazidima-avibactam es un fármaco relativamente nuevo y con muy alto porcentaje de sensibilidad, ya se han comunicado varios casos de resistencia en algunas subpoblaciones de EPC, especialmente en cepas portadoras de KPC (225-227).

Debido a la diseminación cada vez mayor de las BMR, y en concreto de las EPC, los antibióticos conocidos presentan a su vez unas tasas de sensibilidad más bajas, siendo muy importante el control en la prescripción además de la investigación y desarrollo de nuevos fármacos más potentes (132, 228). El manejo multidisciplinar de las infecciones nosocomiales por BMR es actualmente la mejor manera de atajar este problema, teniendo en cuenta la complejidad de esta patología y su implicación en ciertos enfermos, como son los pacientes quirúrgicos. Por este motivo es recomendable, y en cierto modo podría decirse que obligatorio, que el cirujano moderno tenga conocimiento de este tema y esté implicado en el manejo global de estos pacientes. Así, el cirujano general debería estar familiarizado con la prescripción juiciosa de antimicrobianos, la puesta en marcha de las medidas de prevención de ISQ, y tener en mente la posibilidad de aparición de infecciones por BMR en sus pacientes (29, 30).

En relación a ello, se intenta realizar la implantación de los programas de vigilancia antibiótica o programas de optimización del uso de antibióticos (PROA). También conocidos como *Antimicrobial stewardship programs*, estos protocolos se basan en llevar a cabo unas medidas de manejo multidisciplinar relacionadas con prevención y control para reducir efectivamente la incidencia de infecciones nosocomiales, recomendando una prescripción juiciosa de antibióticos y una duración adecuada del tratamiento para evitar la selección de resistencias. Tras su aplicación también en pacientes quirúrgicos, además de reducir las tasas de IQ, asocian un descenso progresivo en los porcentajes de resistencia a antibióticos tras el seguimiento (229), además de reducir efectos adversos, estancia y costes (228, 230). En un trabajo reciente que analiza los resultados en el tiempo tras la implementación de un PROA en un servicio de CGD, se detalla una disminución significativa con estas medidas en la resistencia de los principales BGN a meropenem, incluso cuando en el mismo periodo de tiempo las tasas de resistencia globales del centro hospitalario aumentaron (231). En el mismo estudio, se muestra una disminución progresiva de la duración de la prescripción de meropenem en el tiempo tras aplicar el PROA en dicho departamento, observando cómo la duración de la prescripción global en el hospital fue en ascenso de forma paralela en el tiempo. En la misma dirección, otro trabajo analizó los resultados tras la implantación de un PROA en plantas de hospitalización de CGD, conduciendo a una disminución en la duración global de la antibioterapia pautada y una detección precoz de la prescripción inadecuada de la antibioterapia empírica (232).

6.3. Tratamiento antibiótico

Al analizar la prescripción antibiótica en nuestra serie, amikacina, tigeciclina y meropenem fueron los fármacos pautados con mayor frecuencia en el tratamiento dirigido frente a EPC, cada uno de ellos administrados en el 40-50% de los pacientes.

En 6 de 67 pacientes (9%), 5 con IIA-EPC, se prescribió ceftazidima-avibactam como tratamiento dirigido, objetivando una respuesta aceptable, con un fallecimiento (16,7%). Estos datos se alinean con los resultados de los trabajos actuales acerca de la eficacia de este fármaco, siendo aceptable también en monoterapia (233, 234), con similares resultados respecto al uso de carbapenémicos frente a EPC (235). Si bien sólo se recogió el tratamiento en 6 pacientes, no siendo una experiencia tan amplia como fuera deseable para establecer unas conclusiones más firmes, la tasa de mortalidad a 30 días (16,7%) fue similar al porcentaje en pacientes con IIA-EPC con prescripción de antibioterapia dirigida según una pauta combinada (16,1%).

El porcentaje de pacientes en nuestro servicio de CGD con prescripción de antibioterapia empírica apropiada (según antibiograma) fue del 13%, pautándose posteriormente tratamiento dirigido a EPC adecuado en el 87% de los casos. La cifra de tratamiento empírico puede considerarse baja, pero se sitúa en el rango de los porcentajes publicados en otros trabajos, siendo muy aceptable la cifra de antibioterapia dirigida (120, 144, 236, 237). Se identificó una tasa de mortalidad en la serie del 12% tanto en el grupo de tratamiento dirigido adecuado como en el de tratamiento dirigido no apropiado. En los pacientes con IIA-EPC, la mortalidad fue del 17% en el grupo de antibioterapia dirigida apropiada, frente al 25% en los pacientes con antibioterapia inapropiada. Aunque en nuestro estudio no se objetivaron diferencias significativas en la mortalidad al analizar estas variables, los mencionados trabajos publicaron unas tasas de mortalidad más altas en aquellos pacientes sin tratamiento apropiado, sobre todo al tener en cuenta la antibioterapia empírica.

Si bien es más controvertido el resultado con tratamiento en régimen de monoterapia o combinado (120, 124, 133, 136, 137, 144), tampoco en este sentido se observaron diferencias significativas en la población del estudio respecto a mortalidad, con un porcentaje de prescripción de tratamiento combinado del 78% (similar tasa en el subgrupo de IIA). Las tasas de mortalidad fueron del 13% con monoterapia frente al 11% terapia combinada en la serie global, y del 22% con monoterapia frente al 16% con terapia combinada en el subgrupo de IIA. La combinación de dos antibióticos activos o de más de dos antibióticos tampoco ofreció resultados diferentes.

Analizando el resto de variables del tratamiento antibiótico tampoco se detectaron diferencias significativas, destacando la prescripción dentro del régimen de terapia combinada de carbapenémicos (48%) y tigeciclina (45%), fármacos esenciales actualmente en el arsenal terapéutico frente a EPC (134-136, 237).

La duración estimada del tratamiento antibiótico dirigido fue de 14 días, habiéndose publicado previamente unos tiempos similares (en torno a 15 días), si bien escasos trabajos

describen el tiempo de antibioterapia dirigida a EPC (144, 238). Actualmente la duración recomendable del tratamiento no está del todo clara y probablemente es multifactorial, debiendo tener siempre un control adecuado del foco infeccioso (133, 157). Han de tenerse en cuenta varios factores como la fuente específica de infección, el objetivo de la erradicación de EPC, el empleo de biomarcadores como guía o la exposición previa a antibióticos.

Al analizar las tasas de respuesta clínica al tratamiento, hasta el 81% sobre el total de los pacientes tuvo buena respuesta con el tratamiento inicial o, sobre todo, al añadir tratamiento adicional no invasivo, siendo el porcentaje del 75% en los casos de IIA-EPC. Al revisar los pacientes que no fallecieron, un pequeño porcentaje de pacientes (<5%), o bien necesitaron un tratamiento quirúrgico adicional, o no presentaron resolución.

6.4. Infección de sitio quirúrgico asociada a EPC tras cirugía abdominal

En nuestra serie se identificaron hasta 50 pacientes con ISQ. El perfil clínico coincidió con las características de los pacientes de la serie global, siendo también individuos con múltiples comorbilidades, riesgo anestésico principalmente ASA III y diversos factores clínicos asociados. Destaca también la localización intraabdominal de la patología a intervenir, prevaleciendo en frecuencia las áreas colorrectal (40%) y pancreática (24%).

Al tener en cuenta perfil microbiológico y tratamiento, los datos fueron semejantes a la serie global del estudio, siendo polimicrobianas en casi la mitad de casos, destacando igualmente la alta prevalencia de *K. pneumoniae* (82%), productora de OXA-48 en 50 sobre 51 aislamientos (98%).

Si bien no existe literatura extensa acerca de ISQ y su asociación con EPC, sí pueden detallarse ciertos aspectos descritos en algunos trabajos.

En un estudio prospectivo (239) en un hospital de El Cairo (Egipto) se estudiaron las ISQ tras cirugía urgente, destacando la cirugía abdominal con un 61%. Se detectaron bacterias con resistencia a carbapenémicos en aproximadamente el 60% de los casos de ISQ, y en casi el 30% se aislaron EPC, destacando en orden la expresión de enzimas VIM, KPC y NDM. Además, en este estudio se identificaron la hospitalización previa y la infección por microorganismos no fermentadores como factores de riesgo de ISQ asociada a bacterias resistentes a carbapenémicos (no exclusivamente EPC).

En cuanto a ISQ incisional, también se ha denominado infección de partes blandas en algunos trabajos o infección de herida quirúrgica (no subclasificándose en general en los diferentes estudios entre infección superficial o profunda). En un trabajo más exhaustivo sobre infecciones de piel y partes blandas asociadas a EPC (240), se identificó una mayoría de infecciones polimicrobianas. Se destaca en dicho estudio además el papel esencial de la limpieza adecuada y el desbridamiento en el tratamiento de la infección de partes blandas y en la correcta cicatrización tisular, desbridamiento que ha sido también

identificado como un factor protector de mortalidad en un estudio comparativo de infecciones por cepas EPC de *K. pneumoniae* (241). Las ISQ incisionales por EPC han sido descritas tanto en pacientes inmunocompetentes (242), como en pacientes inmunocomprometidos, siendo relevante como factor de riesgo TOS en este último caso (243, 244). Tras TOS se han descrito altas tasas de recurrencia de infección (hasta 20%) y de mortalidad (40% o superior).

También se han publicado algunos trabajos con ISQ-EPC en otras especialidades quirúrgicas, detallando la aparición de mediastinitis por EPC tipo KPC tras cirugía cardíaca (33% de mortalidad) (245), o ISQ tras craneotomía u otros procedimientos neuroquirúrgicos en relación a la esterilización preoperatoria inadecuada (246).

Al analizar el subgrupo de pacientes con ISQ órgano-cavitaria, debe destacarse que es el subgrupo de ISQ clínicamente más relevante, incluyendo 7 fallecimientos y, por tanto, todos los pacientes con ISQ fallecidos (tasa más alta, 20%). Además, la estancia en este subgrupo fue también significativamente superior que en el resto de casos de ISQ (mortalidad y estancia se analizan en el apartado correspondiente de la discusión).

En un trabajo acerca de infecciones por *K. pneumoniae* tipo KPC en pacientes ingresados en UCI tras cirugía abdominal (127), destacó la cirugía del área colorrectal (ocupando más de la mitad de casos), de forma similar a nuestra serie. En dicho trabajo, más del 70% tuvo como ISQ principal la ISQ órgano-cavitaria (demostrada con cultivo positivo para EPC), y en torno al 15% de casos incluyeron exclusivamente ISQ incisional asociada a EPC. En nuestro estudio, hasta el 70% de pacientes presentó ISQ órgano-cavitaria, asociada o no a ISQ incisional (presente esta en no más del 50% de casos).

La morbilidad asociada a ISQ-EPC ha sido estudiada también en algunos trabajos. En un estudio acerca de infecciones por EPC en pacientes receptores de trasplante hepático (247), al menos el 40% de pacientes tuvo aislamientos de EPC procedentes de dos localizaciones diferentes, siendo la infección más común la ISQ órgano-cavitaria (65%). Los factores de riesgo para adquirir infección por EPC tras trasplante hepático fueron: índice pronóstico MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), hepatocarcinoma, derivación biliar tipo coledocoyeyunostomía en Y de Roux y fuga biliar. La mortalidad al año pos-trasplante hepático fue del 7% en casos sin infección y del 45% en pacientes con infecciones por EPC, identificándose la adquisición de estas infecciones como el factor predictor de mortalidad al año más potente. Otro estudio similar con infecciones por EPC y 71% de ISQ órgano-cavitaria, identificó una mortalidad al año del 18% sin infección asociada, y del 71% con infección asociada a EPC (248). En este trabajo, de nuevo la infección por EPC tras trasplante hepático fue el predictor de mortalidad más potente, además de un índice MELD alto.

6.5. Infección intraabdominal asociada a EPC

El subgrupo de pacientes con IIA por EPC fue el más numeroso de la serie, con 40 pacientes (60%). De forma similar a la serie global, los diferentes factores clínicos y comorbilidades pueden equipararse también a los de este subgrupo. Hasta en el 80% de casos existió una cirugía intraabdominal previa, siendo las localizaciones más frecuentes

DISCUSIÓN

de origen: colorrectal (32,5%), páncreas (25%) y vías biliares (20%). Si bien pocos estudios analizan específicamente las IIA (127, 249, 250), la localización colorrectal fue también descrita como la más frecuente en un trabajo comentado previamente (127). La infección con origen en vías biliares es, en general, poco frecuente en IIA-EPC, aunque también se ha descrito previamente en grandes series acerca de infecciones en esta área (251, 252).

Al analizar posibles factores de riesgo de adquisición de IIA por EPC sobre pacientes con IIA en nuestra serie, se identificaron múltiples variables en el análisis bivalente (hospitalización previa, endoscopia digestiva, antibioterapia previa global y por separado en grupos: fluoroquinolonas, carbapenémicos, aminoglucósidos, piperacilina-tazobactam, otros beta-lactámicos), todas ellas descritas en trabajos previos (116, 175, 253). Finalmente, el modelo predictivo construido a partir de la regresión logística, incluyó cuatro factores de riesgo independientes, en orden de potencia de menor a mayor: hospitalización previa, endoscopia digestiva, tratamiento con carbapenémicos, y aminoglucósidos. Hay que tener en cuenta que estas variables son predictores más específicos en esta serie de pacientes con IIA, hecho no detallado en la literatura anteriormente (habiéndose analizado en la mayoría de estudios infección global por EPC, ITU o bacteriemia).

El contacto periódico habitual con instituciones sanitarias, la necesidad de cuidados sanitarios repetidos o la hospitalización reciente (entendida en muchos de los trabajos como ingreso en los 12 meses previos al aislamiento de EPC), han sido descritas como variables de riesgo para adquirir BMR. En general, se han asociado en múltiples estudios a la adquisición de EPC en portadores, no siendo tan común la descripción como predictores de infección asociada a EPC (116, 175, 253). Algunos trabajos previos con series de alto volumen de pacientes ya han incluido esta variable de “relación con la asistencia sanitaria” como factor de riesgo independiente dentro de escalas predictoras o *score* de la adquisición de BMR, incluyendo bacterias productoras de BLEE (254-257). Esta variable no es un factor específico de IIA, y por tanto se ha descrito previamente como posible factor de riesgo de infección por EPC en algunos trabajos (174, 255, 258). En un estudio multicéntrico de casos y controles, Tumbarello et al. incluyeron la variable “dos o más hospitalizaciones en los 12 meses previos a EPC”, como factor de riesgo independiente tanto de colonización como de infección (174). En pacientes quirúrgicos, también se detectó el ingreso previo como predictor de ISQ asociada a EPC en un trabajo acerca de pacientes sometidos a cirugía urgente (61% con cirugía abdominal) (239).

En la misma línea, tanto los ingresos recurrentes como la duración de la hospitalización, se han incluido como posibles predictores de persistencia de EPC en el seguimiento de los portadores (durante varios meses) (207).

Los procedimientos endoscópicos, más en concreto la endoscopia digestiva, se han incluido como variables a tener en cuenta en la transmisión de BMR, y concretamente en nuestra experiencia con EPC (203). Se han declarado brotes en algunos centros en relación a ciertos endoscopios y su higiene inadecuada, siendo motivo de estudio en unidades específicas y grupos de consenso de endoscopistas para conseguir mejorar las medidas preventivas (202, 204, 205). En pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía abdominal ya ha sido descrito como factor de riesgo independiente para adquisición de EPC, detallando una prevalencia de estos procedimientos superior al doble en pacientes

DISCUSIÓN

con EPC respecto a pacientes sin EPC (128). En nuestra serie, en casi el 28% de casos de IIA-EPC se realizó al menos una endoscopia digestiva en los 30 días previos a la adquisición de la IIA, siendo casi el doble que en los controles y con un riesgo aumentado en aproximadamente 4 veces. Teniendo en cuenta la patología propia de los pacientes de CGD susceptibles de adquirir IIA, destacando las áreas colorrectal y biliopancreática, además de incluir un alto porcentaje de casos con cirugía abdominal, la endoscopia digestiva reciente puede considerarse un factor específico en pacientes con este perfil.

La administración previa de antibióticos, y muy concretamente de carbapenémicos, es un factor de riesgo crucial en el desarrollo de infecciones por EPC, habiéndose descrito así en innumerables publicaciones desde el inicio del estudio de las EPC (253). En diversos trabajos se consideran como el grupo antibiótico con mayor potencial para la selección de cepas de EPC, y además como el factor de riesgo más potente de forma global. En un metaanálisis reciente (a partir de 25 trabajos) se ha estimado un riesgo aumentado de 4,7 veces de adquirir EPC en pacientes con tratamiento previo con carbapenémicos (175). En nuestra serie, destaca la administración previa de carbapenémicos de hasta el 72% en casos de IIA-EPC, frente al 35% en controles de IIA; el riesgo asociado a los carbapenémicos en el modelo de regresión logística fue superior a 9 veces.

En nuestro trabajo el tratamiento previo con aminoglucósidos fue la variable de riesgo más potente para adquirir IIA por EPC, pasando a un riesgo intermedio-alto con la presencia única de dicho factor. Se ha detectado el mismo factor de riesgo en algunos trabajos anteriores que analizaron pacientes con infecciones graves ingresados en UCI (259-261). En nuestra serie, existió una mayoría de pacientes con múltiples comorbilidades y sometidos a cirugía abdominal (algunos de ellos con reintervenciones), destacando que casi la mitad tuvieron ingreso prolongado previo en UCI. Para explicar la identificación de esta familia de antibióticos como un importante factor de riesgo, debemos tener en cuenta varios detalles. Algunos aminoglucósidos se utilizan con relativa frecuencia en el tratamiento empírico de la infección con o sin foco, sobre todo en pacientes graves en UCI como puede ser en el paciente séptico (262, 263). En relación a ello, debe asumirse la existencia de una alta prescripción (en nuestra serie, 30% de prescripción previa en casos y 1% en controles); además de una sensibilidad en IIA-EPC (Fig. 53) muy alta a amikacina (90% o superior), pero muy baja para otros aminoglucósidos (gentamicina 23%, tobramicina en torno al 13%). En la literatura, cada vez se describen mayores tasas de resistencia a aminoglucósidos (119, 133). Finalmente, es conocido que la presión antibiótica por múltiples fármacos, incluidos también aminoglucósidos, favorecen el desarrollo de resistencias (47, 116); siendo característica de BMR y específicamente de EPC la adquisición de resistencia cruzada a múltiples familias de antimicrobianos por transmisión plasmídica (53). Es por ello que el empleo de aminoglucósidos en ausencia de carbapenémicos puede facilitar la selección de cepas resistentes a carbapenémicos (264).

Se realizó una búsqueda sistemática en la base "PubMed" de Medline, para encontrar aquellos trabajos que incluyeran un modelo clínico predictivo o *score* previo en relación a EPC (122-124, 174, 255, 265-271) (Tabla 35). Teniendo en cuenta los estudios publicados, no existe hasta la fecha ningún trabajo previo en la literatura que haya analizado de forma tan específica factores de riesgo de adquisición de EPC en el marco de IIA, y tampoco en

DISCUSIÓN

pacientes exclusivamente quirúrgicos con este perfil. De igual manera, aquellos estudios que incluyen predictores de adquisición de EPC, y que incluyen además un score predictor en relación a EPC, tampoco analizan este tipo de infecciones de forma específica.

Los modelos predictores publicados previamente se enfocan en distinguir colonización o infección global asociada a EPC (122, 174, 255), bacteriemia asociada a EPC (123, 124, 265, 267, 270), e infecciones en pacientes de UCI (266, 269). También se ha publicado algún trabajo estudiando el riesgo de persistencia de EPC en el reingreso hospitalario (271). Revisando estos modelos, en varios de ellos pueden identificarse algunos predictores incluidos también en nuestro score de IIA: la hospitalización previa (174, 255, 265) y, sobre todo, la antibioterapia previa, destacando el empleo de carbapenémicos (174, 255, 266, 269). Varios modelos cuenta ya con validación externa, destacando INCREMENT-CPE score (124) y Gianella risk score (123), permitiendo además la posibilidad de servir de guía en la práctica clínica habitual, optimizando la indicación de la terapia antimicrobiana empírica en aquellos pacientes con sospecha clínica y puntuación estimada de alto riesgo de EPC (122).

Es importante tener en cuenta el tipo de pacientes incluidos en estos trabajos para conocer posteriormente a qué población y en qué medio podrían ser aplicables las escalas mencionadas. Así, en nuestro caso la mayoría de pacientes eran pacientes intervenidos de cirugía abdominal, con comorbilidades e IIA, siendo una población muy específica. Otro aspecto a tener en cuenta es el ámbito en el que se aplicarían estas escalas: pacientes de planta de hospitalización o de UCI, pacientes más graves o en situación de shock, e incluso con diferentes características microbiológicas (en nuestra serie *K. pneumoniae* en el 85% de casos, y clase OXA-48 en el 97%). En concreto, Gianella risk score (123) se elaboró partiendo de datos de pacientes con bacteriemia por EPC tipo KPC, misma clase de carbapenemasa que en otro estudio con gran volumen de pacientes (174), debiéndose analizar el impacto de dichos modelos sobre pacientes con otra clase de enzimas.

En la mayoría de escalas analizadas, los datos de sensibilidad son bastante altos en todos los casos al aplicar el modelo a todos los pacientes (95% en pacientes con puntuación igual o superior a 2 en nuestro trabajo). Es un hecho deseable poder aplicar una escala muy sensible inicialmente en estos pacientes, ya que el objetivo es poder dejar el mínimo número de casos sin detectar, aunque ello suponga un mayor porcentaje de falsos positivos (aun asumiendo así que la especificidad inicialmente sea algo menor). Además, son pruebas que se aplican en poblaciones, utilizando IIA como ejemplo, con una prevalencia no tan alta de la enfermedad (EPC) y cuya especificidad aumenta según se incrementa el riesgo, y es por tanto más probable tener la enfermedad. Así, en pacientes con puntuaciones más altas, el valor predictivo positivo rápidamente tiende a aumentar, pudiendo descartarse más fácilmente aquellos pacientes de menor riesgo y sin la enfermedad. Pero el inconveniente de contar con pruebas más sensibles es que también se incluyen pacientes sin la enfermedad (sin infección por EPC en nuestro caso), e inicialmente el valor predictivo positivo será menor, lo cual es una característica de los modelos estudiados (Tabla 35). Por tanto, estas escalas (con adecuada validación) en cierto modo podrían introducirse en dichas poblaciones como método de cribado (o *screening*). Tienen a favor su fácil aplicabilidad y no invasividad, empleando variables

DISCUSIÓN

clínicas, y la posibilidad de incluir posteriormente una segunda prueba más específica y confirmatoria en aquellos pacientes con riesgo alto de adquirir EPC. De tal manera, podría establecerse más precozmente el aislamiento preventivo en pacientes con resultado positivo, permitiendo reducir la probabilidad de transmisión a otros pacientes en el hospital. En un estudio de validación reciente (122), mediante la combinación de dos escalas clínicas a través de un algoritmo de actuación (Tabla 35), primero Gianella *risk score* (muy sensible pero con menor especificidad), y a continuación INCREMENT-CPE *score* (con sensibilidad y especificidad aceptables), se proponen unas pautas de actuación para adecuar el tratamiento empírico según el riesgo establecido final (e incluso de forma cuantitativa el empleo de régimen de tratamiento en monoterapia o como terapia combinada).

Siguiendo este razonamiento, la detección activa de EPC en portadores (o cribado activo mediante muestras de hisopo rectal) podría aplicarse en este subgrupo de pacientes con riesgo calculado alto (según cada escala adecuada teniendo en cuenta el perfil del paciente y el entorno). En esta línea, Tumbarello et al. proponen aplicar las medidas de prevención y detección activa de portadores de EPC selectivamente en aquellos pacientes con varios factores de riesgo de infección por EPC (incluyendo además las escalas los mejores datos de especificidad y valor predictivo positivo en esta subpoblación de pacientes) (174). Además de facilitar la identificación y de hacerlo más precozmente, seguir este protocolo permitiría potencialmente la optimización de los recursos y reducir costes.

Actualmente, el cribado activo de EPC se realiza principalmente en pacientes de UCI (en la mayoría de forma combinada con otras BMR, como las bacterias productoras de BLEE), no estando tan claro el protocolo de detección de portadores en otras unidades, con unos criterios más heterogéneos. Según la guía clínica de prevención y control de EPC de la OMS de 2017 (158), se estableció la recomendación de realizar dicho cribado con hisopo rectal en todos los pacientes de UCI y en pacientes inmunodeprimidos, al ingreso y semanalmente. La prevalencia de colonización por EPC en pacientes de UCI puede llegar hasta el 25-38% (272). Según ECDC, las medidas preventivas y el cribado activo deberán realizarse en cualquier paciente hospitalizado con ciertos factores, siendo la hospitalización en el año previo una variable de riesgo a tener en cuenta también según esta guía (159).

Sintetizando todas estas consideraciones, en pacientes con IIA en entornos con alta prevalencia de EPC podría aplicarse inicialmente una escala clínica como la planteada en este trabajo, indistintamente de si fueron sometidos o no a cirugía (la mayoría de nuestros pacientes fueron sometidos a cirugías anteriormente, 80% con cirugía intraabdominal previa). De forma más específica, en pacientes con diagnóstico de IIA con riesgo calculado alto de adquirir IIA-EPC, se realizaría entonces el cribado activo de EPC, estableciendo así un seguimiento estrecho de los pacientes con perfil de alto riesgo. Según nuestra escala, podría aplicarse con una puntuación igual a 6 puntos o superior (equivalente a un riesgo del 40% o superior de adquirir IIA-EPC), correspondiendo a este punto de corte una especificidad del 90% y un valor predictivo positivo del 69%. Este cribado podría servir como una herramienta más en la práctica clínica habitual en plantas de hospitalización, de gran utilidad en unidades de CGD (o unidades con patología similar como en departamentos de Medicina del Aparato Digestivo), permitiendo así un mejor control de aquellos pacientes portadores de EPC y establecer el aislamiento preventivo más precozmente.

DISCUSIÓN

Tabla 35. Modelos predictivos en la literatura en relación con EPC.

Autor, año	Objetivo	Factores	Escala	Puntos de corte	SE%	ES%	VPP%	VPN%	AUROC
Martin, 2013	Diferenciar bacteriemia asociada a EPC de la asociada a BLEE	Enf. neurológica (14), diabetes (12), ingreso en UCI (11), antibioterapia (<3 meses) (7), dependencia funcional (7)	0-51	Riesgo alto: ≥ 32	81	70	21	97	0.80 (0.68-0.92)
Tumbarello, 2014	Colonización asociada a <i>K. pneumoniae</i> -KPC	Hospitalización ≥ 2 veces (12 meses), ingreso en UCI (12 meses), CVC, drenaje, sonda vesical, neoplasia hematológica, carbap. (<30 días), fluoroquinolonas (<30 días)	0-8	≥ 1 factor ≥ 2 factores ≥ 3 factores ≥ 4 factores ≥ 5 factores ≥ 6 factores	93 81 60 38 18 6	37 69 88 96 99 100	43 56 72 84 93 100	91 88 82 76 71 68	0.82 (0.80-0.84)
Tumbarello, 2014	Infección asociada a <i>K. pneumoniae</i> -KPC	Hospitalización ≥ 2 veces (12 meses), Charlson ≥ 3 , neutropenia, CVC, intervención quirúrgica (<30 días), carbap. (<30 días), fluoroquinolonas (<30 días)	0-7	≥ 1 factor ≥ 2 factores ≥ 3 factores ≥ 4 factores ≥ 5 factores	98 81 54 26 7	35 70 90 98 100	43 57 73 85 97	97 88 79 72 68	0.82 (0.80-0.85)
Gianella, 2014	Bacteriemia en pacientes con colonización por <i>K. pneumoniae</i> -EPC	Localización adicional a tracto digestivo (5) por cada localización adicional, quimioterapia/radioterapia (4), procedimiento abdominal invasivo (3), ingreso en UCI (2)	0-28	≥ 2	93	42	29	96	0.80 (0.77-0.83)
Leibman, 2015	Diferenciar bacteriemia asociada a EPC de la asociada a BLEE	Quimioterapia (<3 meses) (19), dispositivos médicos (10), ausencia de EVP (10), disminución de conciencia/cognitiva a la presentación (9), ≥ 3 días ingreso actual previo a la presentación (7), <65 años (6)	0-51	Riesgo alto: ≥ 32	59	76	34	90	0.75 (0.69-0.82)
Gutiérrez-Gutiérrez, 2016	Mortalidad de bacteriemia asociada a EPC (INCREMENT)	Sepsis grave/shock a la presentación (5), índice Pitt ≥ 6 (4), Charlson ≥ 2 (3), foco de bacteriemia no urinario no biliar (3), terapia antibiótica empírica inapropiada/dirigida precoz inapropiada (2)	0-17	Riesgo bajo: 0-8 Riesgo intermedio: 9-13 Riesgo alto: 14-17	84 53 6	61 93 98	54 81 60	87 78 65	0.80 (0.74-0.85)
Ciobotaro, 2016	Persistencia de colonización por EPC en el reingreso hospitalario	Tiempo desde último alta hospitalaria: <1 mes (4) / 1-3 meses (4) / 4-6 meses (2) / ≥ 7 meses (0), colonización positiva en el último ingreso (3), escala Norton riesgo UPP: <10 (2) / 10-14 (1) / >14 (2), diabetes (1)	0-10	Riesgo bajo: 0-5 Riesgo intermedio: 6-7 Riesgo alto: 8-10	-	-	-	-	0.79 (0.74-0.84)
López-González, 2017	ITU en pacientes con colonización urinaria por EPC	Factores protectores: clase OXA-48, EVP Factores de riesgo: sexo femenino, ingreso en departamento no quirúrgico, sonda vesical permanente, ≥ 1 ciclo antibiótico previo, larga estancia	-	-	-	-	-	-	0.90 (0.83-0.97)

DISCUSIÓN

Autor, año	Objetivo	Factores	Escala	Puntos de corte	SE%	ES%	VPP%	VPN%	AUROC
Canó, 2018	Infección en pacientes con colonización y mortalidad en pacientes con infección, por <i>K. pneumoniae</i> -EPC	Gianella - Infección (validación) INCREMENT - Mortalidad (validación)	0-28 0-17	≥7 ≥12	93 -	86 -	95 -	84 -	0,92 (0,87-0,98) 0,78 (0,65-0,91)
Sullivan, 2018	R-carbap. en bacteriemia por <i>K. pneumoniae</i>	Colonización previa <i>K. pneumoniae</i> R-carbap., >60 años, ingreso en departamento de alto riesgo, antibioterapia (2 años), hospitalización (5 años)	-	-	73	59	16	95	0,75
Tartof, 2018	R-carbap. en infecciones por <i>P. aeruginosa</i>	Factores protectores: otras cef. (<30 días) (-1), infección previa por <i>P. aeruginosa</i> S-carbap. (<30 días) (-2) Factores de riesgo: infección previa por <i>P. aeruginosa</i> R-carbap. (<30 días) (7), carbap. (<30 días) (5), traqueostomía (4), hospitalización (6 meses) (2), fluoroquinolonas (30 días) (1), institucionalización habitual (1)	-3-20	-	-	-	-	-	0,82 (0,80-0,83)
Song, 2018	Colonización asociada a EPC en UCI	Aislamiento de BMR, APACHE ≥21, carbap. ≥15 días, cef. ≥15 días	-	Probabilidad 20% Probabilidad 25% Probabilidad 30%	80 62 61	66 84 85	37 50 50	93 90 90	0,80 (0,74-0,85)
Li, 2019	Infección asociada a <i>K. pneumoniae</i> -EPC en UCI	Colonización/infección por BMR (12 meses), infección nosocomial adquirida, APACHE ≥15, VMI ≥48h, nutrición parenteral ≥48h, institucionalización habitual, corticoterapia, tratamiento inmunosupresor, CD4/CD8<1, carbap. (<30 días), cef. 3ª generación (<30 días), fluoroquinolonas (30 días)	-	≥6 factores	82	74	75	82	0,85 (0,82-0,88)
Mora-Guzmán, 2020	IIA asociada a EPC	Aminoglucósidos (<30 días) (8), carbap. (<30 días) (4), endoscopia digestiva (<30 días) (3), hospitalización (12 meses) (2)	0-17	≥2 ≥5 ≥6	95 75 61	40 81 90	51 64 69	95 81 74	0,84 (0,76-0,92)

AUROC: área bajo la curva ROC; BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; BMR: bacterias multirresistentes; carbap: carbapenémicos; cef: cefalosporinas; CVC: catéter venoso central; enf: enfermedad; EPC: Enterobacterias productoras de carbapenemasas; ES: especificidad; EVP: enfermedad vascular periférica; IIA: infección intraabdominal; KPC: *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*; ITU: infección de tracto urinario; R: resistente; S: sensible; SE: sensibilidad; UCI: unidad de cuidados intensivos; UPP: úlcera por presión; VMI: ventilación mecánica invasiva; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

6.6. Morbimortalidad

En casi la mitad de pacientes se realizó una reintervención quirúrgica, teniendo lugar dicho acto quirúrgico previamente al aislamiento de EPC en el 70% de casos (a destacar como causas de la reintervención perforación o dehiscencia de anastomosis). En más de dos tercios de los pacientes operados existió alguna complicación mayor en el postoperatorio, destacando entre las complicaciones quirúrgicas fístula o hemorragia, y entre las no quirúrgicas las complicaciones de perfil respiratorio o renal.

El porcentaje global de mortalidad a 30 días en nuestra serie fue del 12%, elevándose la tasa al 17% en el subgrupo de IIA-EPC, y al 20% en el subgrupo de ISQ órgano-cavitaria (incluyendo en este caso todos los fallecimientos del grupo ISQ-EPC). La tasa de mortalidad intrahospitalaria global en pacientes con infecciones por EPC se ha descrito en la literatura en torno al 42%, a través de diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis, pudiendo aumentar así hasta más de tres veces el riesgo de mortalidad (116, 117, 121, 273). Existe una amplia variabilidad en las tasas de mortalidad incluidas en los estudios publicados (5,3%-94,1%), dependiendo estas del tipo y foco de la infección, características del paciente, tratamiento administrado, localización geográfica y recursos disponibles. En nuestro trabajo, con un 60% de pacientes con IIA, hubo 7 fallecimientos en este grupo (17%), y 1 fallecimiento (12%) en el grupo de ITU, grupo mucho menos prevalente. Si bien no hubo casos de fallecimientos en pacientes con neumonía o bacteriemia, hay que recordar que prácticamente no hubo presencia de EPC asociadas a estos tipos de infección. En cambio, sí se identificaron hasta más del 25% de casos con ISQ incisional, y ningún fallecimiento en este grupo.

En resumen, en nuestra serie los fallecimientos se encontraron prácticamente de forma exclusiva en pacientes con IIA, siendo a su vez el tipo de infección más prevalente, la potencialmente más grave, y la más relevante clínicamente en los pacientes analizados.

En cuanto al tipo de infección, se han descrito tasas significativamente superiores de mortalidad y/o fallo terapéutico en pacientes con neumonía o bacteriemia (hasta 54% en el último caso), y menores en pacientes con ITU (13,5%) (117). Si bien son pocos los pacientes con IIA incluidos en estudios previos, las cifras de mortalidad se sitúan en un rango intermedio, pudiendo ser algo superiores al 20% según algunos trabajos (120, 274), en una misma línea con nuestros resultados.

Existen múltiples predictores de mortalidad descritos anteriormente en la literatura. En nuestro trabajo, no se realizó un análisis de regresión logística para obtener factores de riesgo relacionados con mortalidad de forma independiente debido al bajo número de fallecimientos recogidos, pero pueden extraerse algunas conclusiones a partir de los resultados del análisis bivalente. Curiosamente, tanto en la serie global como en los subgrupos de pacientes con ISQ órgano-cavitaria e IIA (análisis caso-control), se obtuvieron las mismas cuatro variables relacionadas con la mortalidad en pacientes con EPC: neoplasia, metástasis sólida, transfusión y shock séptico. Además, se identificó también cardiopatía en la serie global, e inmunodepresión en el subgrupo de IIA. No se identificaron diferencias en cuanto a edad, sexo o índice de Charlson. Todos los factores identificados en nuestros pacientes fueron detallados previamente en otros trabajos. En

DISCUSIÓN

diferentes estudios sí se ha detallado un mayor riesgo en pacientes de mayor edad o con mayor número de comorbilidades, incluyendo el índice de Charlson (116, 117, 120, 273). Igualmente, el estado del paciente en el momento de presentación de la infección se ha descrito como predictor de mortalidad, traducido en un índice de Pitt más alto (índice pronóstico de bacteriemia), al igual que el índice de gravedad APACHE, o en la presentación con shock séptico (120, 124, 144, 236). El estado del paciente a la presentación se ha incluido también en modelos predictores de mortalidad por EPC, siendo el shock séptico el predictor más potente en INCREMENT-CPE score (124). En esta línea, los pacientes graves de UCI con infecciones por EPC presentan los porcentajes de mortalidad más altos, pudiendo superar el 50% según los datos de la literatura (117).

Al igual que en nuestro estudio, la mortalidad en pacientes inmunodeprimidos y/o oncológicos puede ser más alta, habiéndose estimado un porcentaje del 56% en el subgrupo de pacientes oncológicos en un metaanálisis reciente de infecciones por *K. pneumoniae* portadora de KPC (121). Otro subgrupo importante de pacientes con riesgo de inmunodepresión son los pacientes con TOS, con unas tasas de mortalidad asociada a EPC del 40-42% (117, 121), siendo la infección precoz tras TOS un factor de riesgo independiente (199). Si bien la cirugía previa sí ha sido descrita como un predictor de adquisición de EPC (como se ha comentado anteriormente), no se ha detallado una relación directa con la mortalidad, tampoco así en nuestro trabajo. Sí se ha descrito una mejoría en las tasas de mortalidad ante un control del foco óptimo, incluyendo la retirada de cuerpos extraños o el desbridamiento quirúrgico eficaz (240, 241), aunque esto es generalizable a cualquier tipo de infección.

Según un metaanálisis reciente, también se han publicado diferentes tasas de mortalidad según la distribución geográfica, existiendo un porcentaje en torno al 33% en estudios procedentes de Norteamérica, y entre el 45-50% en Sudamérica, Europa y Asia (117). Por otra parte, en algún trabajo se sugiere también una posible asociación entre la clase de carbapenemasa y una mayor mortalidad, como en el caso de KPC (275).

En el análisis global de mortalidad de todos los pacientes con IIA (160 individuos, incluyendo casos y controles sin EPC), se identificaron diversas variables de riesgo. Entre ellas, en el grupo de IIA global se encontraron la edad, índice de Charlson, clasificación ASA ≥ 3 , diferentes comorbilidades y procedimientos invasivos; en la línea de un riesgo aumentado de mortalidad en pacientes con IIA y una mayor fragilidad o gravedad (157, 276). Entre los predictores de mortalidad en IIA destacó el shock séptico, comentado previamente y que hace referencia a la gravedad de la propia IIA, pudiendo asociar una mortalidad de hasta el 40% o superior (277). A pesar de los escasos estudios publicados al respecto, es interesante comprobar que la adquisición de EPC también se identificó como predictor de mortalidad en nuestros pacientes con IIA, hecho descrito en algunos trabajos con IIA tras TOS (247, 248).

La influencia del foco en la mortalidad no se vio reflejada en nuestro trabajo respecto a IIA, a pesar de estar incluidos prácticamente todos los fallecimientos en este tipo de infección (si bien ya se ha detallado anteriormente la alta prevalencia de IIA y baja prevalencia de otras infecciones en el trabajo). Aunque son escasos los trabajos previos que reflejen datos

DISCUSIÓN

de mortalidad en pacientes con IIA y EPC, Falcone et al. identificaron la fuente IIA como factor de riesgo independiente en pacientes de UCI con shock séptico asociado a *K. pneumoniae* portadora de KPC (274). Analizando específicamente la localización de la patología en el subgrupo IIA-EPC, se objetivaron unos porcentajes de mortalidad del 50% para estómago e intestino delgado, y del 20-23% para el área colorrectal y páncreas. No se detectaron diferencias significativas en el análisis de mortalidad en IIA según cada localización. De las localizaciones estómago e intestino delgado únicamente se habían incluido 2 casos por localización, mientras que hubo al menos 20 casos en las áreas colorrectal y páncreas (siendo estas por tanto las localizaciones realmente relevantes). Si bien no se detectaron diferencias significativas, la suma de casos de estas dos localizaciones principales sumaron casi el 60% de los pacientes con IIA-EPC. En un trabajo con pacientes con IIA-EPC en UCI tras cirugía abdominal por patología colorrectal concretamente, se detalló una mortalidad global de hasta el 40% (127).

El tratamiento antibiótico dirigido es clave en cualquier tipo de infección, y aún más en el caso de infecciones por EPC. Numerosos trabajos previos han detallado las implicaciones que pueden existir entre una correcta pauta antibiótica frente a EPC y mortalidad. Las diferentes publicaciones se centran principalmente en la antibioterapia empírica adecuada, antibioterapia dirigida adecuada y antibioterapia dirigida según régimen de monoterapia o terapia combinada. El porcentaje de antibioterapia empírica adecuada según antibiograma en nuestro estudio fue del 13%, sin objetivar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad, diferencias que sí se identificaron por Tumbarello et al. en un estudio de bacteriemias por *K. pneumoniae* portadora de KPC (144).

Casi el 90% de los pacientes de nuestra serie incluyeron una prescripción de antibioterapia dirigida a EPC adecuada según antibiograma, sin encontrarse diferencias en la mortalidad a 30 días, diferencias identificadas en algún trabajo previo (236, 253).

Es interesante analizar los resultados según antibioterapia dirigida con tratamiento combinado o en monoterapia. En nuestra serie, el 77% de pacientes tuvieron prescrito tratamiento combinado, con una mortalidad asociada del 11%, frente al 13% en los casos con monoterapia (sin diferencias significativas). Sin encontrar tampoco diferencias significativas, con similares porcentajes en las diferentes pautas del grupo de IIA-EPC, hubo una mortalidad del 16% con tratamiento combinado y del 22% con monoterapia. Diferentes trabajos han obtenido mejores resultados con tratamiento combinado hasta la fecha (253), existiendo algún estudio con buenos resultados al seguir una indicación racional según las características del paciente y la gravedad de la infección (122, 136). Si bien la terapia combinada continúa siendo clave en la actualidad, el tratamiento dirigido deberá pautarse de forma independiente en cada caso teniendo en cuenta los diferentes factores intercurrentes del paciente (134, 136). En nuestra serie, en el caso de IIA hubo una diferencia algo mayor en los porcentajes de mortalidad, a favor de la terapia combinada (sin objetivar diferencias significativas). Parece que en el caso de IIA asociada a EPC, las guías consideran actualmente la terapia combinada como tratamiento óptimo, considerando algunos fármacos en monoterapia como ceftazidima-avibactam, o nuevos antibióticos de muy reciente comercialización (153, 156, 157).

Se identificaron diferencias significativas al incluir colistina en el régimen de tratamiento combinado, existiendo un riesgo aumentado de mortalidad respecto a la no inclusión de colistina en el tratamiento. Hay que reseñar que este régimen de tratamiento únicamente se administró a 4 pacientes (6%), no siendo una muestra relevante de la población para dar lugar a conclusiones de peso, siendo probablemente casos de mayor gravedad. A pesar de ello, cabe añadir que existe algún trabajo que detalla un riesgo aumentado en la mortalidad en el caso de cepas de EPC resistentes a colistina, especialmente en pacientes graves (274), por lo que puede ser un tema interesante de investigación en el futuro.

Aunque el análisis descriptivo del tratamiento antibiótico dirigido administrado fue detallado en un apartado previo de la discusión, cabe mencionar también aquí el posible efecto de la inclusión de carbapenémicos en el tratamiento combinado (siendo pautados en combinación en casi el 50% de nuestros pacientes). En la serie global de nuestro trabajo, la mortalidad fue del 9% al incluir carbapenémicos y del 11% de forma global en el tratamiento combinado, siendo en el grupo de IIA-EPC del 12% y del 16% respectivamente (sin obtener diferencias significativas en las distintas comparaciones). La diferencia es algo mayor en el caso de IIA (infección por EPC con mayor prevalencia y relevancia en este trabajo), siendo predictor de mortalidad en varios estudios observacionales (120, 143, 144, 253). La inclusión de carbapenémicos en régimen de tratamiento combinado es una opción óptima actualmente en el caso de cepas sensibles, constituyendo además una posible combinación con fármacos de reciente comercialización o en investigación (134, 140, 142, 153). Por supuesto, también debe tenerse en cuenta la forma de administración (generalmente prolongada, en infusiones de varias horas) y las dosis de carbapenémicos (dosis doble en muchos casos) al estar tratando infecciones por EPC, siendo fundamental mantener en todo momento la dosis activa del antibiótico en sangre por encima del umbral de la CMI.

6.7. Estancia y costes sanitarios

Las infecciones asociadas a BMR implican también una prolongación de la estancia sanitaria, con un gran incremento en el consumo de recursos y, por tanto, de los costes sanitarios (131, 278).

La mediana de estancia global fue de 43 días en nuestros pacientes, siendo la mediana de estancia previa a la adquisición de EPC de 15 días. Cabe destacar dos casos de neumonía asociada a EPC con una estancia global de 82 días. La estancia global en los grupos de ISQ-EPC y IIA-EPC fue similar a la global. En la misma línea, hasta uno de cada cuatro pacientes tuvo al menos un reingreso hospitalario en los primeros 90 días tras el alta.

Los días de estancia y los costes asociados suponen un problema adicional, debiendo ser el cirujano también un gestor individual a la hora de manejar estas infecciones. Se objetivaron unos costes medios del ingreso por paciente de casi 30.000 euros, identificando el máximo en los casos de neumonía (135.000 euros). De modo similar, los costes en los casos de ISQ rondaron los 30.000 euros; especialmente relevantes fueron en ISQ órgano-

cavitaria las ya mencionadas localizaciones de mayor frecuencia y relevancia en la serie: páncreas (50.000 euros) y colorrectal (38.000 euros).

En el grupo específico de las IIA-EPC, las más prevalentes y con mayor relevancia clínica en este trabajo, la estancia fue casi el doble en los casos (43 días) que en los controles (27 días). En este sentido, llamaron la atención aquí de nuevo los pacientes con patología de localización en páncreas (60 días) y colorrectal (57 días). En cuanto a los reingresos, existió al menos uno en el 27% de los casos y el 16% en los controles. La mediana del coste del ingreso estuvo cerca también de los 30.000 euros, siendo de 18.000 euros en los pacientes con IIA sin EPC (controles). Siguiendo este análisis, en IIA-EPC las localizaciones de páncreas y colorrectal supusieron, en este orden, los casos con costes asociados más altos (similares datos que en ISQ órgano-cavitaria).

Como queda aquí resumido, los costes sanitarios asociados a estas infecciones hacen referencia a un problema que afecta a todos los niveles de la sociedad. Según un estudio económico a escala nacional en Estados Unidos, el coste medio para la sociedad de cada infección asociada a EPC puede suponer entre 37.000 y 83.000 dólares, dependiendo del tipo de infección (279). Tal es la alarma, que en dicho trabajo se hace referencia a un coste superior de las infecciones por EPC que los costes anuales de varias enfermedades crónicas frecuentes en la población general. En otro estudio económico analizando un brote de infecciones por EPC en 40 pacientes de diferentes hospitales londinenses, se describe un coste global de dicho brote superior al millón de euros (en 10 meses), resaltando que el mayor coste se derivó del descenso de la actividad quirúrgica programada por la falta de disponibilidad de camas de hospitalización (350.000 euros) (280).

El problema de los costes asociados a las infecciones por BMR es de sobra conocido a nivel mundial (131), y su solución viene también asociada a la mejora en la prevención y control de dichas infecciones, siendo crucial la prescripción óptima de antibióticos (30, 132). En la literatura se ha detallado con evidencia fuerte cómo la inclusión de ciertos programas de control de la prescripción, como la implementación de los PROA, favorecen tanto el cumplimiento de una prescripción juiciosa de antibióticos, como la reducción de la duración del tratamiento, estancia hospitalaria y costes sanitarios (229). Tal es así, que estos programas traen consigo un descenso en las resistencias, siendo coste-efectivos en relación a todos los parámetros tangibles mencionados sin que disminuya la mortalidad (281, 282). Dichos efectos han sido ya detallados también tras la aplicación de PROA en departamentos quirúrgicos (231, 232).

6.8. Limitaciones

En primer lugar, deben asumirse las limitaciones propias derivadas de un estudio unicéntrico, incluyendo pacientes que proceden de un área concreta de una comunidad autónoma española, con población quirúrgica que padece en su mayoría de IIA y unas características microbiológicas concretas (como es la alta prevalencia de *K. pneumoniae* OXA-48). Por tanto, los resultados obtenidos deben extrapolarse cautelosamente a poblaciones con características diferentes, teniendo en cuenta perfil clínico, localización

DISCUSIÓN

geográfica, momento del tiempo, epidemiología y datos microbiológicos, como son las resistencias del área a estudio.

Por otro lado, el tamaño muestral es otra limitación importante de este trabajo. Se incluyó un número limitado de casos de pacientes con infecciones por EPC, pudiendo tal factor afectar a la hora de detectar pequeñas diferencias significativas en las comparaciones estadísticas. Si bien la inclusión de un grupo control en la comparación con IIA por EPC hizo posible obtener unos resultados y proceder al análisis de regresión logística, en el caso de mortalidad esto no fue posible debido al número limitado de fallecimientos.

En cuanto a las características del grupo control de IIA cabe mencionar que pudo omitirse de forma no intencionada la inclusión de algún individuo portador asintomático de EPC (criterio de exclusión del estudio), debido a que el cribado activo no se realiza sistemáticamente en los pacientes del departamento de CGD analizados. De igual forma, el modelo predictivo de IIA por EPC obtenido de la comparación con controles incluye variables procedentes de un trabajo unicéntrico, con características concretas ya mencionadas, debiendo interpretarse y aplicarse con la debida cautela, siendo el siguiente paso la validación externa.

Las limitaciones propias del diseño de un estudio observacional deben tenerse en cuenta, incluyendo la posible pérdida de información durante la recogida a través de la revisión de las historias clínicas, la dificultad añadida para realizar comprobaciones de determinadas variables, o una mayor heterogeneidad de los datos. De tal manera, el control de posibles factores de confusión implicados es más complejo, como es la influencia del tratamiento prescrito sobre los pacientes, existiendo tratamientos administrados según criterios clínicos que pueden no ser uniformes.

7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La incidencia de infecciones nosocomiales asociadas a EPC en el servicio de CGD ha aumentado progresivamente en el periodo de estudio (del 1,6% al 6,4%).
2. El perfil clínico de un paciente con infección por EPC es un individuo que supera los 65 años, con múltiples comorbilidades y factores de riesgo como cirugía abdominal, antibioterapia previa, procedimientos invasivos, complicaciones y larga estancia hospitalaria.
3. La IIA fue la infección por EPC más prevalente, localizándose con mayor frecuencia en páncreas y área colorrectal.
4. *K. pneumoniae* fue la especie identificada con mayor frecuencia, expresando casi exclusivamente carbapenemasas de la clase OXA-48.
5. Los antibióticos con porcentajes de sensibilidad más altos fueron ceftazidima-avibactam, amikacina, tigeciclina y colistina, situándose los carbapenémicos en el siguiente rango de sensibilidad.
6. El tratamiento antibiótico dirigido se administró de forma adecuada en más del 85% de los casos. Se administró terapia combinada en la mayoría de los pacientes, incluyendo carbapenémicos en la mitad de los casos.
7. En cuanto a morbilidad, la mitad de los pacientes intervenidos fueron sometidos a alguna reintervención quirúrgica, y en más de la mitad de los casos existieron complicaciones mayores.
8. La tasa de mortalidad a 30 días fue del 12%. Las variables asociadas con mortalidad fueron: cardiopatía, neoplasia, metástasis sólida, transfusión y shock séptico.
9. La estancia hospitalaria global fue de 43 días, con una tasa de reingreso a 90 días del 25%. El coste medio del ingreso por paciente fue de 30.000 euros. Las localizaciones páncreas y área colorrectal representaron los subgrupos de pacientes con estancia y costes significativamente superiores.
10. La ISQ asociada a EPC estuvo presente en el 75% de casos, siendo la órgano-cavitaria la más prevalente y clínicamente relevante (mayores complicaciones, estancia y costes). La tasa de mortalidad de ISQ órgano-cavitaria por EPC fue del 20%, siendo los factores de riesgo neoplasia, metástasis sólida, transfusión y shock séptico.
11. El subgrupo de IIA asociada a EPC presentó una tasa de mortalidad del 17%, siendo las variables asociadas inmunodepresión, neoplasia, metástasis sólida, transfusión y shock séptico. La adquisición de EPC fue un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con IIA.
12. Los factores de riesgo independientes de adquisición de IIA por EPC fueron: hospitalización previa, endoscopia digestiva, carbapenémicos y aminoglucósidos.

CONCLUSIONES

13. Se desarrolló una escala predictora del riesgo de adquisición de IIA por EPC (0-17 puntos), incluyendo una validez interna con área bajo la curva ROC de 0,858 y un punto de corte óptimo en 5 puntos (sensibilidad 75% y especificidad 81%).

8. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-40.
2. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control*. 1992;20(5):271-4.
3. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34(11):1431-9.
4. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(4):250-78; quiz 79-80.
5. Berard F, Gandon J. Postoperative Wound Infections: The Influence of Ultraviolet Irradiation of the Operating Room and of Various Other Factors. *Ann Surg*. 1964;160(Suppl 2):1-192.
6. Garner JS. CDC guideline for prevention of surgical wound infections, 1985. Supersedes guideline for prevention of surgical wound infections published in 1982. (Originally published in November 1985). Revised. *Infect Control*. 1986;7(3):193-200.
7. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2018.
8. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*. 1991;91(3B):152S-7S.
9. RD D. New classification of physical status. *Anesthesiology*. 1963;24:111.
10. Korol E, Johnston K, Waser N, Sifakis F, Jafri HS, Lo M, et al. A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients. *PLoS One*. 2013;8(12):e83743.
11. Zhang Y ZQ, Wang S, Zeng SX, Zhang YP, Bai XJ, Hou TY. Diabetes mellitus is associated with increased risk of surgical site infections: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Infect Control*. 2015;43(8):810-5.
12. Anderson DJ, Hartwig MG, Pappas T, Sexton DJ, Kanafani ZA, Auten G, et al. Surgical volume and the risk of surgical site infection in community hospitals: size matters. *Ann Surg*. 2008;247(2):343-9.
13. Muilwijk J, van den Hof S, Wille JC. Associations between surgical site infection risk and hospital operation volume and surgeon operation volume among hospitals in the Dutch nosocomial infection surveillance network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(5):557-63.
14. Dickstein Y, Edelman R, Dror T, Hussein K, Bar-Lavie Y, Paul M. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers. *J Hosp Infect*. 2016;94(1):54-9.
15. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):539-43.
16. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784-91.

17. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
18. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(4):233-43.
19. Chan RP, Galas FR, Hajjar LA, Bello CN, Piccioni MA, Auler JO, Jr. Intensive perioperative glucose control does not improve outcomes of patients submitted to open-heart surgery: a randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(1):51-60.
20. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg*. 2012;255(6):1069-79.
21. Cuthbertson AM, McLeish AR, Penfold JC, Ross H. A comparison between single and double dose intravenous Timentin for the prophylaxis of wound infection in elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(2):151-5.
22. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(1):73-156.
23. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2009.
24. Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J*. 2006;83(5):1090-104, 107-13.
25. McHugh SM, Hill AD, Humphreys H. Intraoperative technique as a factor in the prevention of surgical site infection. *J Hosp Infect*. 2011;78(1):1-4.
26. Spruce L, Wood A. Back to basics: environmental cleaning. *AORN J*. 2014;100(1):54-61; quiz 2-4.
27. Best practices for environmental cleaning for prevention and control of infections in all health care settings. 2012. Available from: <https://www.publichealthontario.ca/en/health-topics/infection-prevention-control/environmental-cleaning>.
28. CDC Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities 2008. Atlanta: ;2008. Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/index.html>.
29. Badia JM, Casey AL, Rubio-Perez I, Crosby C, Arroyo-Garcia N, Balibrea JM. A survey to identify the breach between evidence and practice in the prevention of surgical infection: Time to take action. *Int J Surg*. 2018;54(Pt A):290-7.
30. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Coccolini F, Baiocchi GL, Hardcastle TC, et al. Knowledge, awareness, and attitude towards infection prevention and management among surgeons: identifying the surgeon champion. *World J Emerg Surg*. 2018;13:37.
31. Alverdy JC. The wound environment, microbial virulence and postoperative infection: Practical lessons for the surgeon. *Cir Esp*. 2018;96(10):612-9.
32. Alverdy JC, Hyoju SK, Weigerinck M, Gilbert JA. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection. *Br J Surg*. 2017;104(2):e14-e23.
33. Alverdy JC. Ionic Modulation of Bacterial Virulence and Its Role in Surgical Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(8):769-73.
34. Wiegerinck M, Hyoju SK, Mao J, Zaborin A, Adriaansens C, Salzman E, et al. Novel de novo synthesized phosphate carrier compound ABA-PEG20k-Pi20 suppresses

collagenase production in *Enterococcus faecalis* and prevents colonic anastomotic leak in an experimental model. *Br J Surg*. 2018;105(10):1368-76.

35. Krezalek MA, Hyoju S, Zaborin A, Okafor E, Chandrasekar L, Bindokas V, et al. Can Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Silently Travel From the Gut to the Wound and Cause Postoperative Infection? Modeling the "Trojan Horse Hypothesis". *Ann Surg*. 2018;267(4):749-58.

36. Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surg Endosc*. 2003;17(2):242-6.

37. Wang F, Meng J, Zhang L, Johnson T, Chen C, Roy S. Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model. *Sci Rep*. 2018;8(1):3596.

38. Reese AT, Cho EH, Klitzman B, Nichols SP, Wisniewski NA, Villa MM, et al. Antibiotic-induced changes in the microbiota disrupt redox dynamics in the gut. *Elife*. 2018;7.

39. Haley RW, Quade D, Freeman HE, Bennett JV. The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. *Am J Epidemiol*. 1980;111(5):472-85.

40. WHO Guidelines for Safe Surgery 2009: Safe Surgery Saves Lives. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2009.

41. Holtz TH, Wenzel RP. Postdischarge surveillance for nosocomial wound infection: a brief review and commentary. *Am J Infect Control*. 1992;20(4):206-13.

42. Perez CD, Rodela AR, Monge Jodra V, Quality Control Indicator Working G. The Spanish national health care-associated infection surveillance network (INCLIMECC): data summary January 1997 through December 2006 adapted to the new National Healthcare Safety Network Procedure-associated module codes. *Am J Infect Control*. 2009;37(10):806-12.

43. Diaz-Agero Perez C, Robustillo Rodela A, Pita Lopez MJ, Lopez Fresnena N, Monge Jodra V, Quality Control Indicator Working G. Surgical wound infection rates in Spain: data summary, January 1997 through June 2012. *Am J Infect Control*. 2014;42(5):521-4.

44. Nichols RL. Preventing surgical site infections: a surgeon's perspective. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):220-4.

45. Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 4:S4.

46. Bathoorn E, Tsioutis C, da Silva Voorham JM, Scoulica EV, Ioannidou E, Zhou K, et al. Emergence of pan-resistance in KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Crete, Greece: a close call. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(5):1207-12.

47. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front Microbiol*. 2016;7:895.

48. Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017;7(1):32-9.

49. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8.

50. Iredell J, Thomas L, Power D, Mendes E. Tigecycline resistance in Australian antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(4):816-8.
51. Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, Selleck EM, Sommer MO, Dantas G. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science.* 2012;337(6098):1107-11.
52. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One.* 2012;7(4):e34953.
53. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ.* 2016;352:h6420.
54. Ragheb MN, Thomason MK, Hsu C, Nugent P, Gage J, Samadpour AN, et al. Inhibiting the Evolution of Antibiotic Resistance. *Mol Cell.* 2019;73(1):157-65 e5.
55. Li XZ, Plesiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):337-418.
56. Nikaido H, Pages JM. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(2):340-63.
57. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):161-82, Table of Contents.
58. Kamruzzaman M, Patterson JD, Shoma S, Ginn AN, Partridge SR, Iredell JR. Relative Strengths of Promoters Provided by Common Mobile Genetic Elements Associated with Resistance Gene Expression in Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):5088-91.
59. Muniesa M, Colomer-Lluch M, Jofre J. Potential impact of environmental bacteriophages in spreading antibiotic resistance genes. *Future Microbiol.* 2013;8(6):739-51.
60. Frost LS, Leplae R, Summers AO, Toussaint A. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(9):722-32.
61. Martinez JL. Bottlenecks in the transferability of antibiotic resistance from natural ecosystems to human bacterial pathogens. *Front Microbiol.* 2011;2:265.
62. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(2):155-65.
63. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clin Infect Dis.* 2005;41(11):1549-56.
64. Pournaras S, Protonotariou E, Voulgari E, Kristo I, Dimitroulia E, Vitti D, et al. Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(2):348-52.
65. Kaiser RM, Castanheira M, Jones RN, Tenover F, Lynfield R. Trends in *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-positive *K. pneumoniae* in US hospitals: report from the 2007-2009 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(3):356-60.
66. Walsh TR. Combinatorial genetic evolution of multiresistance. *Curr Opin Microbiol.* 2006;9(5):476-82.

67. van Hal SJ, Wiklendt A, Espedido B, Ginn A, Iredell JR. Immediate appearance of plasmid-mediated resistance to multiple antibiotics upon antibiotic selection: an argument for systematic resistance epidemiology. *J Clin Microbiol*. 2009;47(7):2325-7.
68. Kuenzli E, Jaeger VK, Frei R, Neumayr A, DeCrom S, Haller S, et al. High colonization rates of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in Swiss travellers to South Asia- a prospective observational multicentre cohort study looking at epidemiology, microbiology and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2014;14:528.
69. Rogers BA, Kennedy KJ, Sidjabat HE, Jones M, Collignon P, Paterson DL. Prolonged carriage of resistant *E. coli* by returned travellers: clonality, risk factors and bacterial characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2413-20.
70. Titelman E, Hasan CM, Iversen A, Naucler P, Kais M, Kalin M, et al. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae is common 12 months after infection and is related to strain factors. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(8):O508-15.
71. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med*. 2006;119(6 Suppl 1):S3-10; discussion S62-70.
72. Thomson KS. Extended-spectrum-beta-lactamase, AmpC, and Carbapenemase issues. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1019-25.
73. Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NC. Beta-lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr Opin Microbiol*. 2005;8(5):525-33.
74. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis*. 1997;24 Suppl 1:S19-45.
75. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med*. 2006;119(6 Suppl 1):S20-8; discussion S62-70.
76. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(1):1-11.
77. Seral C, Gude MJ, Castillo FJ. [Emergence of plasmid mediated AmpC beta-lactamasas: Origin, importance, detection and therapeutical options]. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25(2):89-99.
78. Rodriguez-Bano J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(5):671-83.
79. Morosini MI, Garcia-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, et al. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2695-9.
80. de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):860-8.
81. Ur Rahman S, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9519718.
82. Bush K. Characterization of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(3):259-63.
83. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(6):1211-33.

BIBLIOGRAFÍA

84. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76.
85. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980;289(1036):321-31.
86. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):440-58, table of contents.
87. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(1):147-51.
88. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(4):1151-61.
89. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
90. Bush K. The evolution of beta-lactamases. *Ciba Found Symp.* 1997;207:152-63; discussion 63-6.
91. Matoron IC, Queenan AM, Koehler TM, Bush K, Palzkill T. Biochemical characterization of beta-lactamases Bla1 and Bla2 from *Bacillus anthracis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(6):2040-2.
92. Martinez-Martinez L, Gonzalez-Lopez JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Suppl 4:4-9.
93. Poirel L, Le Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(3):622-32.
94. Woodford N, Tierno PM, Jr., Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4793-9.
95. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Functional characterization of Tn4401, a Tn3-based transposon involved in blaKPC gene mobilization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5370-3.
96. Chen L, Chavda KD, Melano RG, Jacobs MR, Koll B, Hong T, et al. Comparative genomic analysis of KPC-encoding pKpQIL-like plasmids and their distribution in New Jersey and New York Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2871-7.
97. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):785-96.
98. Zhao WH, Hu ZQ. IMP-type metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacilli: distribution, phylogeny, and association with integrons. *Crit Rev Microbiol.* 2011;37(3):214-26.
99. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene

- from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(7):1584-90.
100. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5046-54.
101. Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J Med Microbiol.* 2013;62(Pt 4):499-513.
102. Poirel L, Dortet L, Bernabeu S, Nordmann P. Genetic features of blaNDM-1-positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5403-7.
103. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(3):373-83.
104. Donald HM, Scaife W, Amyes SG, Young HK. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(1):196-9.
105. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):15-22.
106. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Derepressed transfer properties leading to the efficient spread of the plasmid encoding carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):467-71.
107. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasevic AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):153-63.
108. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
109. Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(9).
110. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambic Andrasevic A, Canton R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(28).
111. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae working g. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45).
112. Tortola MT, Lavilla S, Miro E, Gonzalez JJ, Larrosa N, Sabate M, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two enterobacteriaceae isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3492-4.
113. Gomez-Gil MR, Pano-Pardo JR, Romero-Gomez MP, Gasior M, Lorenzo M, Quiles I, et al. Detection of KPC-2-producing *Citrobacter freundii* isolates in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(12):2695-7.

114. Pitart C, Sole M, Roca I, Fabrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4398-401.
115. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernandez-Martinez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect*. 2016;72(2):152-60.
116. Pano Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32 Suppl 4:41-8.
117. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16(1):18.
118. Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):682-707.
119. Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Virulence*. 2017;8(4):470-84.
120. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):2133-43.
121. Ramos-Castaneda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldana-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Infect*. 2018;76(5):438-48.
122. Cano A, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Perez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1204-10.
123. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(12):1357-62.
124. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-Pardo JR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1362-71.
125. Giannella M, Graziano E, Marconi L, Girometti N, Bartoletti M, Tedeschi S, et al. Risk factors for recurrent carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(10):1965-70.
126. Rubio-Perez I, Martin-Perez E, Domingo-Garcia D, Garcia-Olmo D. Specific Clinical Profile and Risk Factors for Mortality in General Surgery Patients with Infections by Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(5):625-33.
127. Di Carlo P, Gulotta G, Casuccio A, Pantuso G, Raineri M, Farulla CA, et al. KPC - 3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case series of 30 patients. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):13.

128. Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gomez-Gil R, Martin-Funke C, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(6):333-7.
129. Giannella M, Bartoletti M, Morelli MC, Tedeschi S, Cristini F, Tumietto F, et al. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* after liver transplantation: the importance of pre- and posttransplant colonization. *Am J Transplant*. 2015;15(6):1708-15.
130. Mouloudi E, Massa E, Papadopoulos S, Iosifidis E, Roilides I, Theodoridou T, et al. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* among intensive care unit patients after orthotopic liver transplantation: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Transplant Proc*. 2014;46(9):3216-8.
131. Shrestha P, Cooper BS, Coast J, Oppong R, Do Thi Thuy N, Phodha T, et al. Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:98.
132. Sartelli M, Weber DG, Ruppe E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg*. 2016;11:33.
133. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):133-44.
134. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Front Public Health*. 2019;7:151.
135. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. *Front Microbiol*. 2019;10:80.
136. Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(6):566-77.
137. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2322-8.
138. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3126.
139. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):29-39.
140. Pogue JM, Bonomo RA, Kaye KS. Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam, or Both? Clinical and Formulary Considerations. *Clin Infect Dis*. 2019;68(3):519-24.
141. Zavascki AP, Klee BO, Bulitta JB. Aminoglycosides against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the critically ill: the pitfalls of aminoglycoside susceptibility. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(6):519-26.

142. Grabein B, Graninger W, Rodriguez Bano J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(6):363-72.
143. Giannella M, Trecarichi EM, Giacobbe DR, De Rosa FG, Bassetti M, Bartoloni A, et al. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(2):244-8.
144. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):943-50.
145. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):3002-4.
146. Karaikos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(12):1123-40.
147. De Pascale G, Martucci G, Montini L, Panarello G, Cutuli SL, Di Carlo D, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. *Crit Care.* 2017;21(1):173.
148. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs.* 2018;78(6):675-92.
149. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2019;68(3):355-64.
150. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(5).
151. Dhillon S. Meropenem/Vaborbactam: A Review in Complicated Urinary Tract Infections. *Drugs.* 2018;78(12):1259-70.
152. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):439-55.
153. Leone S, Damiani G, Pezone I, Kelly ME, Cascella M, Alfieri A, et al. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(5):819-27.
154. Jean SS, Gould IM, Lee WS, Hsueh PR, International Society of Antimicrobial C. New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. *Drugs.* 2019;79(7):705-14.
155. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, Hackel M, Yamano Y, Echols R, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(2):177-84.

156. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1-76.
157. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12:29.
158. Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Health Care Facilities. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2017.
159. Magiorakos AP, Burns K, Rodriguez Bano J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:113.
160. Lerner A, Romano J, Chmelnitsky I, Navon-Venezia S, Edgar R, Carmeli Y. Rectal swabs are suitable for quantifying the carriage load of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1474-9.
161. Bart Y, Paul M, Eluk O, Geffen Y, Rabino G, Hussein K. Risk Factors for Recurrence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Carriage: Case-Control Study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(8):936-41.
162. Zimmerman FS, Assous MV, Bdoelch-Abram T, Lachish T, Yinnon AM, Wiener-Well Y. Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. *Am J Infect Control*. 2013;41(3):190-4.
163. (RENAVE) RNdVE. Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo-MMR). Madrid 2016. Available from: http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/iras_protocolo-mmr.pdf.
164. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0, December 2013. Available from: EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0, December 2013. Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf.
165. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(9):1503-7.
166. Mediavilla-Gradolph C, Sainz-Rodriguez R, Valverde-Troya M, de Toro-Peinado I, Bermudez-Ruiz MP, Palop-Borras B. [Evaluation of an immunochromatographic test for the detection of OXA-48 carbapenemase]. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(1):45-9.
167. Tato M, Ruiz-Garbajosa P, Traczewski M, Dodgson A, McEwan A, Humphries R, et al. Multisite Evaluation of Cepheid Xpert Carba-R Assay for Detection of Carbapenemase-Producing Organisms in Rectal Swabs. *J Clin Microbiol*. 2016;54(7):1814-9.
168. Institute CaLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.

169. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
170. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
171. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.
172. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG. Response to "Re-Thinking the Definition of Complicated Intra-Abdominal Infection". *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(3):375-6.
173. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
174. Tumbarello M, Trecarichi EM, Tumietto F, Del Bono V, De Rosa FG, Bassetti M, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(6):3514-20.
175. van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(1).
176. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
177. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med.* 2004;23(10):1631-60.
178. Sociedad Española de Medicina Preventiva SPeH. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. Available from: <http://hws.vhebron.net/epine/>.
179. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, Patel G, Banach DB, Phillips M, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(8):809-17.
180. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect.* 2010;74(4):344-9.
181. Miro E, Aguero J, Larrosa MN, Fernandez A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC beta-lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(2):253-9.
182. Oteo J, Ortega A, Bartolome R, Bou G, Conejo C, Fernandez-Martinez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3406-12.
183. Bhargava A, Hayakawa K, Silverman E, Haider S, Alluri KC, Datla S, et al. Risk factors for colonization due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients exposed to long-term acute care and acute care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(4):398-405.

184. Ling ML, Tee YM, Tan SG, Amin IM, How KB, Tan KY, et al. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:26.
185. Salomao MC, Guimaraes T, Duailibi DF, Perondi MBM, Letaif LSH, Montal AC, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients admitted to the emergency department: prevalence, risk factors, and acquisition rate. *J Hosp Infect*. 2017;97(3):241-6.
186. Schwartz-Neiderman A, Braun T, Fallach N, Schwartz D, Carmeli Y, Schechner V. Risk Factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) Acquisition Among Contacts of Newly Diagnosed CP-CRE Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(10):1219-25.
187. Fraccaro P, Kontopantelis E, Sperrin M, Peek N, Mallen C, Urban P, et al. Predicting mortality from change-over-time in the Charlson Comorbidity Index: A retrospective cohort study in a data-intensive UK health system. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(43):e4973.
188. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1689-94.
189. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, Navon-Venezia S, Khabra E, Cohen D, et al. Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(4):E190-6.
190. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(12):2976-81.
191. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1028-33.
192. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(7):666-71.
193. da Silva KE, Maciel WG, Sacchi FPC, Carvalhaes CG, Rodrigues-Costa F, da Silva ACR, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: watch out for surgery. *J Med Microbiol*. 2016;65(6):547-53.
194. Gregory CJ, Llata E, Stine N, Gould C, Santiago LM, Vazquez GJ, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):476-84.
195. Cinar G, Kalkan IA, Azap A, Kirimker OE, Balci D, Keskin O, et al. Carbapenemase-Producing Bacterial Infections in Patients With Liver Transplant. *Transplant Proc*. 2019;51(7):2461-5.
196. Freire MP, Pierrotti LC, Filho HH, Ibrahim KY, Magri AS, Bonazzi PR, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(2):277-86.
197. Giannella M, Bartoletti M, Campoli C, Rinaldi M, Coladonato S, Pascale R, et al. The impact of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonization on infection risk after liver transplantation: a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019.

BIBLIOGRAFÍA

198. Lee KH, Han SH, Yong D, Paik HC, Lee JG, Kim MS, et al. Acquisition of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Solid Organ Transplantation Recipients. *Transplant Proc.* 2018;50(10):3748-55.
199. Wong D, van Duin D. Carbapenemase-producing organisms in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019;24(4):490-6.
200. Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence.* 2017;8(4):391-402.
201. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenbergs K, Livshitz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control.* 2012;40(5):421-5.
202. Muscarella LF. Risk of transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and related "superbugs" during gastrointestinal endoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6(10):457-74.
203. O'Horo JC, Farrell A, Sohail MR, Safdar N. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and endoscopy: An evolving threat. *Am J Infect Control.* 2016;44(9):1032-6.
204. Devereaux BM, Athan E, Brown RR, Greig SM, Jones DM, Bailey FK, et al. Australian infection control in endoscopy consensus statements on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(4):650-8.
205. Rutala WA, Weber DJ. Outbreaks of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections associated with duodenoscopes: What can we do to prevent infections? *Am J Infect Control.* 2016;44(5 Suppl):e47-51.
206. Schechner V, Kotlovsky T, Kasma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(5):451-6.
207. Kim YK, Song SA, Lee JN, Oh M, Jo KM, Kim HJ, et al. Clinical factors predicting persistent carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients with known carriage. *J Hosp Infect.* 2018;99(4):405-12.
208. Lubbert C, Lippmann N, Busch T, Kaisers UX, Ducomble T, Eckmanns T, et al. Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany. *Am J Infect Control.* 2014;42(4):376-80.
209. Poirel L, Herve V, Hombrouck-Alet C, Nordmann P. Long-term carriage of NDM-1-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2185-6.
210. Cheng VC, Chen JH, So SY, Wong SC, Chau PH, Wong LM, et al. A Novel Risk Factor Associated With Colonization by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Use of Proton Pump Inhibitors in Addition to Antimicrobial Treatment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(12):1418-25.
211. Aires-de-Sousa M, Ortiz de la Rosa JM, Goncalves ML, Pereira AL, Nordmann P, Poirel L. Epidemiology of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a Hospital, Portugal. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(9):1632-8.
212. Ortega A, Saez D, Bautista V, Fernandez-Romero S, Lara N, Aracil B, et al. Carbapenemase-producing *Escherichia coli* is becoming more prevalent in Spain mainly

- because of the polyclonal dissemination of OXA-48. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(8):2131-8.
213. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernandez-Romero S, Hernandez-Molina JM, Perez-Vazquez M, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6344-7.
214. Madrid DGdSPCd. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 4. Volumen 24. Abril 2018. Madrid2018. Available from: <http://www.comunidad.madrid/servicios/salud/boletin-epidemiologico>.
215. Yu F, Wang S, Lv J, Qi X, Guo Y, Tang YW, et al. Coexistence of OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in a Hospitalized Patient Who Returned from Europe to China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(4).
216. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Detection and Antimicrobial Therapy. *Front Microbiol.* 2019;10:1823.
217. Chen Z, Wang Y, Tian L, Zhu X, Li L, Zhang B, et al. First report in China of Enterobacteriaceae clinical isolates coharboring blaNDM-1 and blaIMP-4 drug resistance genes. *Microb Drug Resist.* 2015;21(2):167-70.
218. Ding B, Hu F, Yang Y, Guo Q, Huang J, Wang M. Four carbapenem-resistant gram-negative species carrying distinct carbapenemases in a single patient. *J Clin Microbiol.* 2015;53(3):1031-3.
219. Huang YM, Zhong LL, Zhang XF, Hu HT, Li YQ, Yang XR, et al. NDM-1-Producing *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, and *Acinetobacter baumannii* Identified from a Single Patient in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):5073-7.
220. Tijet N, Richardson D, MacMullin G, Patel SN, Melano RG. Characterization of multiple NDM-1-producing Enterobacteriaceae isolates from the same patient. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3648-51.
221. Machuca J, Lopez-Cerero L, Fernandez-Cuenca F, Mora-Navas L, Mediavilla-Gradolph C, Lopez-Rodriguez I, et al. OXA-48-Like-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Southern Spain in 2014-2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(1).
222. Argente M, Miro E, Marti C, Vilamala A, Alonso-Tarres C, Ballester F, et al. Molecular characterization of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains after a carbapenem resistance increase in Catalonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(2):82-8.
223. Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S, et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(42).
224. Zowawi HM, Forde BM, Alfaresi M, Alzarouni A, Farahat Y, Chong TM, et al. Stepwise evolution of pandrug-resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep.* 2015;5:15082.
225. Zhang P, Shi Q, Hu H, Hong B, Wu X, Du X, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin Microbiol Infect.* 2019.
226. Giddins MJ, Macesic N, Annavajhala MK, Stump S, Khan S, McConville TH, et al. Successive Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance through Distinct Genomic Adaptations in blaKPC-2-Harboring *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(3).

227. Gaibani P, Campoli C, Lewis RE, Volpe SL, Scaltriti E, Giannella M, et al. In vivo evolution of resistant subpopulations of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* during ceftazidime/avibactam treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(6):1525-9.
228. A Global Declaration on Appropriate Use of Antimicrobial Agents across the Surgical Pathway. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(8):846-53.
229. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.
230. Manuel Vazquez A, Balibrea JM, Ramia JM. Antimicrobial stewardship programs and surgery: What is our role? *Cir Esp.* 2019;97(4):187-9.
231. Manuel-Vazquez A, Palacios-Ortega F, Garcia-Septiem J, Thuissard IJ, Sanz-Rosa D, Arias-Diaz J, et al. Antimicrobial Stewardship Programs Are Required in a Department of Surgery: "How" Is the Question A Quasi-Experimental Study: Results after Three Years. *Surg Infect (Larchmt).* 2019.
232. Guerri-Fernandez R, Villar-Garcia J, Herrera-Fernandez S, Trenchs-Rodriguez M, Fernandez-Morato J, Moro L, et al. An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards. *Rev Esp Quimioter.* 2016;29(3):119-21.
233. Onorato L, Caprio GD, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in Monotherapy or Combination Therapy against Carbapenem Resistant Gram Negative Organisms: A Meta-Analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019.
234. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):772.
235. Che H, Wang R, Wang J, Cai Y. Ceftazidime-avibactam versus carbapenems for the treatment of infections caused by Enterobacteriaceae: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2019.
236. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1798-803.
237. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(8):943-50.
238. de Oliveira MS, de Assis DB, Freire MP, Boas do Prado GV, Machado AS, Abdala E, et al. Treatment of KPC-producing Enterobacteriaceae: suboptimal efficacy of polymyxins. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(2):179 e1-7.
239. El-Kholy AA, Elanany MG, Sherif MM, Gad MA. High Prevalence of VIM, KPC, and NDM Expression among Surgical Site Infection Pathogens in Patients Having Emergency Surgery. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(6):629-33.
240. Henig O, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, et al. A Prospective Observational Study of the Epidemiology, Management, and Outcomes of Skin and Soft Tissue Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx157.
241. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(12):1099-106.

242. Virgilio E, Castaldo P, Catta F, Tarantino G, Cavallini M. Abdominal surgical site infection due to *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Int Wound J*. 2016;13(5):1075-6.
243. Freire MP, Abdala E, Moura ML, de Paula FJ, Spadao F, Caiaffa-Filho HH, et al. Risk factors and outcome of infections with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in kidney transplant recipients. *Infection*. 2015;43(3):315-23.
244. Rana MM, Sturdevant M, Patel G, Huprikar S. *Klebsiella* necrotizing soft tissue infections in liver transplant recipients: a case series. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(4):E157-63.
245. Abboud CS, Monteiro J, Stryjewski ME, Zandonadi EC, Barbosa V, Dantas D, et al. Post-surgical mediastinitis due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Clinical, epidemiological and survival characteristics. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(5):386-90.
246. Dai Y, Zhang C, Ma X, Chang W, Hu S, Jia H, et al. Outbreak of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* neurosurgical site infections associated with a contaminated shaving razor used for preoperative scalp shaving. *Am J Infect Control*. 2014;42(7):805-6.
247. Pereira MR, Scully BF, Pouch SM, Uhlemann AC, Goudie S, Emond JE, et al. Risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2015;21(12):1511-9.
248. Kalpoe JS, Sonnenberg E, Factor SH, del Rio Martin J, Schiano T, Patel G, et al. Mortality associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2012;18(4):468-74.
249. Di Carlo P, Pantuso G, Cusimano A, D'Arpa F, Giammanco A, Gulotta G, et al. Two cases of monomicrobial intraabdominal abscesses due to KPC--3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:103.
250. Di Carlo P, Vitale F, O'Suilleabhain C, Casuccio A. Management of Intra-abdominal Infections due to Carbapenemase-Producing Organisms. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(10):428.
251. Coccolini F, Sartelli M, Catena F, Montori G, Di Saverio S, Sugrue M, et al. Antibiotic resistance pattern and clinical outcomes in acute cholecystitis: 567 consecutive worldwide patients in a prospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;21:32-7.
252. Goo JC, Seong MH, Shim YK, Lee HS, Han JH, Shin KS, et al. Extended Spectrum-beta-Lactamase or Carbapenemase Producing Bacteria Isolated from Patients with Acute Cholangitis. *Clin Endosc*. 2012;45(2):155-60.
253. Giannella M, Pascale R, Gutierrez-Gutierrez B, Cano A, Viale P. The use of predictive scores in the management of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(4):265-73.
254. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(4):385-92.
255. Tartof SY, Kuntz JL, Chen LH, Wei R, Puzniak L, Tian Y, et al. Development and Assessment of Risk Scores for Carbapenem and Extensive beta-Lactam Resistance Among Adult Hospitalized Patients With *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *JAMA Netw Open*. 2018;1(6):e183927.

256. Tseng WP, Chen YC, Yang BJ, Chen SY, Lin JJ, Huang YH, et al. Predicting Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Colonization and Associated Infection on Hospital Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(10):1216-25.
257. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3485-90.
258. Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):1106 e1-8.
259. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(9):642-8.
260. Soubirou JF, Gault N, Alfaïate T, Lolom I, Tubach F, Andremon A, et al. Ventilator-associated pneumonia due to carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in an intensive care unit without carbapenemase-producing Enterobacteriaceae or epidemic *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(3):215-20.
261. Zheng SH, Cao SJ, Xu H, Feng D, Wan LP, Wang GJ, et al. Risk factors, outcomes and genotypes of carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a three-year retrospective study in a large tertiary hospital in Northern China. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(6):443-51.
262. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med*. 2010;38(8):1651-64.
263. Buckman SA, Turnbull IR, Mazuski JE. Empiric Antibiotics for Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2):147-54.
264. Mittal G, Gaiind R, Kumar D, Kaushik G, Gupta KB, Verma PK, et al. Risk factors for fecal carriage of carbapenemase producing Enterobacteriaceae among intensive care unit patients from a tertiary care center in India. *BMC Microbiol*. 2016;16(1):138.
265. Sullivan T, Ichikawa O, Dudley J, Li L, Aberg J. The Rapid Prediction of Carbapenem Resistance in Patients With *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia Using Electronic Medical Record Data. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(5):ofy091.
266. Song JY, Jeong IS. Development of a risk prediction model of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization among patients in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2018;46(11):1240-4.
267. Martin ET, Tansek R, Collins V, Hayakawa K, Abreu-Lanfranco O, Chopra T, et al. The carbapenem-resistant Enterobacteriaceae score: a bedside score to rule out infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients. *Am J Infect Control*. 2013;41(2):180-2.
268. Lopez-Gonzalez L, Candel FJ, Vinuela-Prieto JM, Gonzalez-Del Castillo J, Garcia AB, Pena I, et al. Useful independent factors for distinguish infection and colonization in patients with urinary carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolation. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(6):450-7.

269. Li Y, Shen H, Zhu C, Yu Y. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections among ICU Admission Patients in Central China: Prevalence and Prediction Model. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9767313.
270. Leibman V, Martin ET, Tal-Jasper R, Grin L, Hayakawa K, Shefler C, et al. Simple bedside score to optimize the time and the decision to initiate appropriate therapy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015;14:31.
271. Ciobotaro P, Flaks-Manov N, Oved M, Schattner A, Hoshen M, Ben-Yosef E, et al. Predictors of Persistent Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Carriage upon Readmission and Score Development. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(2):188-96.
272. Burillo A, Munoz P, Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(6):626-37.
273. Martin A, Fahrback K, Zhao Q, Lodise T. Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(7):ofy150.
274. Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A, et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):444-50.
275. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(12):1250-6.
276. Maseda E, Ramirez S, Picatto P, Pelaez-Pelaez E, Garcia-Bernedo C, Ojeda-Betancur N, et al. Critically ill patients with community-onset intraabdominal infections: Influence of healthcare exposure on resistance rates and mortality. *PLoS One*. 2019;14(9):e0223092.
277. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Malangoni M, Moore EE, et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*. 2014;9(1):22.
278. Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, Riu M, et al. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:122.
279. Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, Miller LG, Gohil SK, Huang SS, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(1):48 e9- e16.
280. Otter JA, Burgess P, Davies F, Mookerjee S, Singleton J, Gilchrist M, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(3):188-96.
281. Campbell TJ, Decloe M, Gill S, Ho G, McCready J, Powis J. Every antibiotic, every day: Maximizing the impact of prospective audit and feedback on total antibiotic use. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178434.
282. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwebke K, et al. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):22-8.

9. ANEXOS

ANEXO I

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Nº Identificación: **Edad:** **Sexo:** HOMBRE ☐ MUJER ☐

Fecha ingreso:/...../..... **Fecha alta:**/...../.....

Exitus en el ingreso: ☐ SI ☐ NO

Ingreso: Programado ☐ Urgente ☐

2.- FACTORES INTRÍNSECOS DEL PACIENTE

HTA		Tabaquismo	
Anemia		Patología digestiva crónica	
DM sin complicaciones		Neoplasia sólida	
DM con complicaciones		Metástasis	
Trasplante de órgano sólido		Inmunodepresión	
Cardiopatía		Neutropenia	
Infarto agudo de miocardio		Leucemia	
Insuficiencia cardíaca		Hemiplejia	
Enfermedad pulmonar crónica		Enf. vascular periférica	
Hepatopatía		Enfermedad cerebrovascular	
Insuficiencia renal		Demencia	
Patología vía biliar		Conectivopatía	
Desnutrición		Obesidad	
Sonda vesical permanente			

Índice Charlson:

3.- FACTORES EXTRÍNSECOS

		INGRESO ACTUAL
PREVIOS	Hospitalización (12 meses)	
	Antibioterapia (30 días)	
	Glucocorticoides (30 días)	
	Quimioterapia/Radioterapia (30 días)	
	Intervención quirúrgica (30 días)	
	Cirugía intraabdominal (30 días)	
	Diálisis (30 días)	
	Procedimiento endoscópico (30 días)	
	Transfusión	
	Diálisis	
	Sondaje urinario	
	Sonda nasogástrica	
	Colocación material protésico	
	Nutrición enteral	
	Nutrición enteral	
	Catéter venoso central	
	Drenaje torácico	
	Drenaje abdominal	
	Endoscopia	
	Drenaje percutáneo	
	Intubación orotraqueal	
	Ventilación mecánica	
	Traqueostomía	
	Estancia prolongada UCI/REA (días)	

4.- INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA ☐ SI ☐ NO

Fecha intervención:/...../..... **Diagnóstico:**.....

Procedimiento:

Cultivo intraoperatorio:

Riesgo anestésico ASA: I II III IV

Profilaxis antibiótica: Si ☐ No ☐

Tipo:

Programada ☐

Urgente ☐

Abordaje:

Abierto ☐

Mín. invasivo ☐

Grado de contaminación:

Limpia ☐

L-C ☐

Contaminada ☐

Sucia ☐

Localización:

Esófago		Recto		Biliar	
Estómago		Apéndice		Pared	
Intestino delgado		Hígado		Perianal	
Colon		Páncreas		Otro	

5. – POSTOPERATORIO/COMPLICACIONES

Reintervenciones: SI ☐ NO ☐

Complicaciones: SI ☐ NO ☐

Clavien-Dindo: 1 2 3 4 5

Quirúrgica:

Hemorragia ☐

Evisceración ☐

Hemorragia ☐

Fuga anastomosis ☐

Íleo ☐

Obstrucción ☐

Perforación ☐

Otro:

Cardiovascular:

IAM ☐

I. Cardíaca ☐

TVP ☐

Respiratoria:

I. Resp. Ag. ☐

Derrame pl. ☐

TEP ☐

Infecciosa:

Partes blandas ☐

Asoc. Catéter ☐

T. urinario ☐

Respiratoria ☐

Herida qx ☐

Intraabdominal ☐

I. Renal/Diálisis ☐

6. – INFECCIÓN

Fecha aislamiento:/...../.....

Fuente principal:

Partes blandas ☐

Asoc. Catéter ☐

T. urinario ☐

Respiratoria ☐

Herida qx ☐

Intraabdominal ☐

Otro:

Aislamiento de muestras: 1 muestra ☐ > 1 muestra ☐

Herida qx ☐

Exudado ☐

Escara ☐

Drenaje ☐

Absceso ☐

Catéter ☐

Broncoaspirado ☐

Orina ☐

Hemocultivo ☐

Otro ☐

Polimicrobiana: Si ☐ No ☐ **Hongos:** Si ☐ No ☐ **Coinfección con BLEE:** Si ☐ No ☐

PRESENTACIÓN SHOCK SÉPTICO: Si ☐ No ☐

Bacterias productoras de carbapenemasas (1):

MICROORGANISMO		CLASE DE CARBAPENEMASA		
Escherichia coli		Clase A	KPC	
			Otro:	
Klebsiella pneumoniae		Clase B	VIM	
			IMP	
			NDM	
			Otro:	
Klebsiella oxytoca		Clase D	OXA-48	
			Otro:	
Enterobacter cloacae				
Enterobacter aerogenes				
Pseudomona aeruginosa		Otro:		

Bacterias productoras de carbapenemasas (2):

MICROORGANISMO		CLASE DE CARBAPENEMASA		
Escherichia coli		Clase A	KPC	
			Otro:	
Klebsiella pneumoniae		Clase B	VIM	
			IMP	
			NDM	
			Otro:	
Klebsiella oxytoca		Clase D	OXA-48	
			Otro:	
Enterobacter cloacae				
Enterobacter aerogenes				
Pseudomona aeruginosa		Otro:		

ANTIBIOGRAMA 1:

	S	R
Ceftazidima-avibactam		
Piperacilina-tazobactam		
Ciprofloxacino		
Fosfomicina		
Cotrimoxazol		
Doripenem		
Ertapenem		
Imipenem		
Meropenem		
Amikacina		
Gentamicina		
Tobramicina		
Tigeciclina		
Colistina		

ANTIBIOGRAMA 2:

	S	R
Ceftazidima-avibactam		
Piperacilina-tazobactam		
Ciprofloxacino		
Fosfomicina		
Cotrimoxazol		
Doripenem		
Ertapenem		
Imipenem		
Meropenem		
Amikacina		
Gentamicina		
Tobramicina		
Tigeciclina		
Colistina		

7. – TRATAMIENTO

TRATAMIENTO PREVIO:

Terapia empírica adecuada	
Incluye carbapenémico	
Incluye FQ	
Incluye cefalosporina	
Incluye colistina	
Incluye aminoglucósido	
Incluye inhibidor de β -lactamasas	

TRATAMIENTO POST-ANTIBIOGRAMA:

Terapia dirigida adecuada	
Monoterapia	
Tigeciclina	
Colistina	
Aminoglucósido	
Carbapenémico	
Ceftazidima/avibactam	
Terapia combinada x2	
Terapia combinada >2	
Combin. incluye carbapenémico	
Combin. incluye meropenem	
Combin. incluye tigeciclina	
Combin. incluye colistina	

8. – RESPUESTA A LA INFECCIÓN

CLINICA	
Curación con tto. inicial	
Curación con tto. extra	
Curación con tto. qx adicional	
No resolución	
No valorable	
Exitus	

9. – SEGUIMIENTO

Estancia global (días):

Estancia tras aislamiento BPC (días):

Mortalidad a 30 días aislamiento: SI ☐ NO ☐

Reingreso: SI ☐ NO ☐

Fecha:/...../.....

Coste total ingreso (€):

ANEXO II



Unidad de Vigilancia Epidemiológica
Servicio de Medicina Preventiva

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE PACIENTES INFECTADOS/COLONIZADOS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS (EPC)

Las enterobacterias portadoras de carbapenemasas (EPC) más frecuentemente identificadas son *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* y *Citrobacter spp*.

Las carbapenemasas son enzimas capaces de hidrolizar los carbapenémicos y que confieren, en la mayoría de las ocasiones, resistencia a estos antimicrobianos. Pertenecen a tres clases diferentes: clase A, principalmente enzimas del tipo KPC; clase B o metalo- β -lactamasas (MBL), principalmente enzimas de los tipos VIM, IMP y NDM y clase D, principalmente OXA-48.

Los determinantes genéticos que codifican las carbapenemasas frecuentemente están asociados a plásmidos que facilitan su diseminación, al estar presentes en clones de alto riesgo que tienen un carácter epidémico y que favorecen su persistencia.

Las EPC con frecuencia presentan otros mecanismos de resistencia que afectan a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cotrimoxazol e incluso a la colistina, adquiriendo un perfil de multirresistencia que dificulta enormemente su tratamiento antimicrobiano.

El principal reservorio de las EPC es el paciente infectado y/o colonizado. Estas enterobacterias colonizan el tracto gastrointestinal, especialmente el recto, y las infecciones clínicas más frecuentes son las infecciones del tracto urinario, frecuentemente relacionadas con el sondaje vesical, y las infecciones respiratorias, asociadas a microaspiraciones, especialmente en pacientes con ventilación mecánica.

Se han identificado como factores que aumentan el riesgo de infección por EPC: colonización gastrointestinal, edad avanzada, ingresos previos, administración de múltiples ciclos de tratamiento antibiótico, estancia hospitalaria prolongada, ingreso en la unidad de cuidados intensivos, inserción de sondas urinarias, ventilación mecánica y ciertas enfermedades de base asociadas a inmunocompromiso.

Su principal mecanismo de transmisión nosocomial es el contacto, tanto directo como indirecto, fundamentalmente a través de las manos del personal sanitario y, en menor grado, por contaminación de superficies y material sanitario.

Por tanto, las medidas de prevención y control son, fundamentalmente, el aislamiento de contacto de todos los pacientes infectados y/o colonizados por EPC.

MEDIDAS DE CONTROL

1. Ubicación:

Se debe ubicar al paciente en una habitación individual; se le informará del motivo del aislamiento de contacto y de las medidas de control necesarias.

En caso de no disponer de habitaciones individuales, se valorará la posibilidad de agrupar los casos. Se deben evaluar los factores de riesgo de cada enfermo y su potencial capacidad de transmisión de EPC, así como la presencia de heridas abiertas o con drenaje abundante, incontinencia, grado de dependencia del paciente y su capacidad para cooperar con las medidas de aislamiento.

2. Señalización de la habitación:

Se deben colocar en la puerta de cada habitación, en un lugar bien visible, las recomendaciones de aislamiento de contacto.

3. Higiene de manos:

Antes y después de cualquier manipulación o contacto con el paciente, y antes y después del uso de guantes. Se realizará con agua y jabón antiséptico (povidona yodada al 10% o clorhexidina al 4%) o solución antiséptica de base alcohólica.

Siempre que las manos estén visiblemente sucias se debe realizar un lavado de manos con agua y jabón antiséptico y no con solución alcohólica.

4. Medidas de barrera:

a. Guantes: se recomienda el uso de guantes ante todo contacto con un paciente colonizado o infectado y su entorno (objetos, superficies). Los guantes deben ser retirados antes de salir de la habitación y se deben lavar las manos una vez retirados.

b. Bata: se recomienda utilizar batas desechables de manga larga si se va a entrar en contacto directo con un paciente colonizado o infectado, así como al realizar la higiene y/o la cura de heridas. La bata debe retirarse antes de salir de la habitación.

c. Mascarilla: se utilizará mascarilla quirúrgica cuando se realicen procedimientos que puedan generar salpicaduras o aerosoles (intubación, aspiración, terapia respiratoria, irrigación de heridas), en el cuidado de pacientes con traqueostomías abiertas o que puedan proyectar secreciones. No se recomienda utilizarlas de forma rutinaria.

d. Residuos: dentro de la habitación se colocará un contenedor de basura donde se eliminarán batas, guantes y mascarillas una vez terminado el contacto con el paciente. Las bolsas se cerrarán antes de salir de la habitación y se gestionarán como residuos sanitarios asimilables a urbanos.

5. Material clínico:

Se recomienda que el material de uso frecuente sea de uso exclusivo del paciente y permanezca dentro de la habitación del enfermo. Cualquier material que deba utilizarse en otro paciente (fonendoscopio, esfigmomanómetro, pulsioxímetro, ecógrafos, máquinas portátiles de radiodiagnóstico) deberá someterse a la desinfección estricta.

6. Higiene del paciente:

Se realizará la higiene diaria del paciente infectado o colonizado con una solución antiséptica (solución jabonosa de gluconato de clorhexidina al 4% o de povidona yodada al 10%, o bien, esponjas desechables impregnadas en clorhexidina o povidona yodada).

Se debe prestar especial atención a la higiene de axilas, ingles y área perineal. El lavado del cabello se realizará al menos una vez a la semana.

7. Limpieza del entorno:

a. Las superficies y el suelo de la habitación del paciente se deben limpiar con los desinfectantes de uso habitual en el hospital, como mínimo, 2 veces al día.

b. Todo el material de limpieza será de uso exclusivo para la habitación del paciente en aislamiento y se mantendrá separado del resto del material de limpieza. Si no fuera posible se limpiará la habitación de aislamiento en último lugar y, a continuación, se desinfectará el material utilizado.

c. La ropa de cama se retirará con bata y guantes, en bolsa cerrada, y se tratará en la lavandería como el resto de la ropa sucia.

d. Tras el alta o traslado del paciente se realizará una limpieza terminal de la habitación, incluyendo suelos, superficies y equipos, prestando especial atención a aquellas superficies que están expuestas con mayor frecuencia al contacto de las manos (picaportes, interruptores, lavabo, mandos, teléfono, mesilla, sillón, cama).

8. Visitas:

a. Se informará a los familiares del motivo del aislamiento y de las medidas de precaución necesarias, así como de la necesidad de restringir las visitas.

b. Los acompañantes que permanezcan largos periodos de tiempo o participen activamente en el cuidado del paciente deben utilizar las mismas precauciones que el personal sanitario.

9. Desplazamientos del paciente:

a. Se deben limitar los desplazamientos del paciente a lo estrictamente necesario, como, por ejemplo, la realización de pruebas diagnósticas. Si el paciente debe salir de la habitación se lavará las manos y utilizará una bata desechable.

b. Si el traslado del paciente se lleva a cabo en una silla de ruedas, esta deberá cubrirse antes con una sábana. Tras su uso será retirada con guantes y desechada en una bolsa cerrada que seguirá el circuito de la ropa sucia.

c. Se debe informar al personal que va a atender al paciente en otro servicio, así como al personal que realiza su desplazamiento, de las precauciones de contacto a adoptar.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE COLONIZADO/INFECTADO POR EPC

1. Se recomiendan las precauciones de contacto mientras se mantenga el estado de infección o colonización, es decir, algún cultivo positivo.
2. Se debe mantener el aislamiento en las siguientes situaciones especiales:
 - a. Si existen heridas abiertas o úlceras se mantendrá hasta el cierre o curación definitiva de las mismas.
 - b. En pacientes con historia de colonización o infección recurrente por EPC se mantendrá el aislamiento durante todo el ingreso.
3. Un cultivo positivo a EPC no interfiere en la decisión clínica del alta hospitalaria o de traslado a otro centro, aunque sí es necesario que quede reflejado en el informe de alta del paciente.
4. Al ingreso de aquellos pacientes con historia previa de infección o colonización recurrente por EPC (en los últimos 3 meses), se recogerán muestras de control para poder indicar, de forma precoz, las medidas de aislamiento necesarias.

Las muestras de control serán las mismas que resultaron positivas en los ingresos previos y, si no es posible, se deberá descartar el estado de colonización mediante el cultivo procedente de muestras de frotis rectal y/o heces.

BROTOS DE INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR EPC

DEFINICIONES

Brote nosocomial: aumento significativo de la incidencia de colonización/infección por EPC, por encima de lo esperado, en una determinada unidad y con evidencia de transmisión nosocomial.

Presión de colonización: porcentaje de pacientes colonizados/infectados por EPC en una determinada unidad, lo que determina la probabilidad de transmisión al resto de los pacientes ingresados.

AISLAMIENTO DE CONTACTO

Se procederá a adoptar las medidas de control especificadas en el documento en todos los pacientes con algún cultivo positivo a EPC (infectados y/o colonizados).

MUESTRAS DE CONTROL

Como el aparato digestivo es el principal reservorio de estas bacterias y existen pacientes con colonizaciones asintomáticas por EPC, las muestras de elección en caso de vigilancia y control de un brote o el análisis de una situación endémica son: el frotis rectal o las heces.

frotis rectal: se realizará con una torunda con medio de transporte (Amies o Stuart) siendo de especial importancia que la torunda se encuentre completamente impregnada en heces.

heces: se recogerá, como mínimo 1 gramo, en un recipiente estéril de boca ancha y sin conservantes.

1. Áreas de alto riesgo (Cuidados Intensivos, Reanimación y Hematología)

En las unidades de alto riesgo en las que aparezcan dos o más casos nuevos de infección/colonización por EPC, con sospecha de transmisión nosocomial, se tomarán semanalmente, frotis rectales y/o heces a todos los pacientes ingresados, hasta que existan menos de dos pacientes infectados/colonizados por EPC. En ese momento se seguirán realizando cultivos a los quince y treinta días.

2. Planta de hospitalización

Cuando aparezcan, en una planta de hospitalización, tres o más casos nuevos de infección/colonización por EPC, con sospecha de transmisión nosocomial, se tomarán, semanalmente, frotis rectales y/o heces a todos los pacientes ingresados, hasta que existan menos de tres pacientes infectados/colonizados por EPC en la planta. En ese momento se seguirán realizando cultivos a los quince y treinta días.

En cada caso se valorará la necesidad de realizar un estudio ambiental, con su correspondiente muestreo, para identificar algún reservorio de EPC.

TRATAMIENTO DESCOLONIZADOR

El tratamiento descolonizador consiste en la higiene diaria del paciente con una solución antiséptica (solución jabonosa de gluconato de clorhexidina al 4% o de povidona yodada al 10%, o bien, esponjas desechables impregnadas en clorhexidina o povidona yodada), prestando especial atención a la higiene de ingles y área perineal, así como al correcto secado.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CLÍNICA

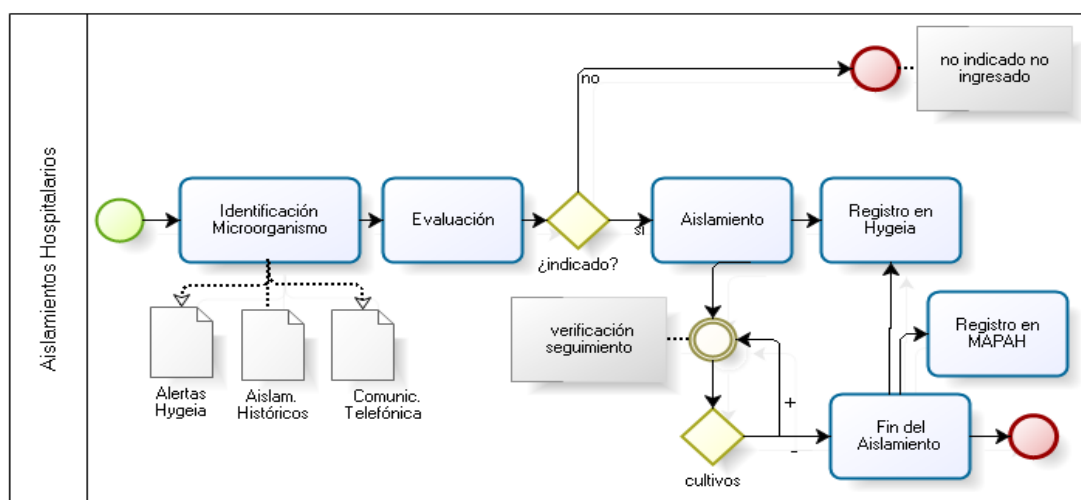
La bibliografía consultada indica que las infecciones graves por EPC deben ser tratadas con combinaciones de antimicrobianos y a dosis altas, con la intención de optimizar los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos que permitan obtener el máximo rendimiento terapéutico del fármaco utilizado.

Para la elección de los antimicrobianos a utilizar es necesario considerar:

- actividad microbiológica (CMI)
- localización de la infección (penetración, concentraciones en el lugar de la infección)
- perfil de toxicidad y comorbilidad del paciente

Antimicrobianos disponibles a valorar según antibiograma serían: Fosfomicina, Aztreonam, Colistina, Amikacina, Cotrimoxazol.

SISTEMA DE INFORMACIÓN



Inicio del proceso

El proceso se inicia en el momento que se identifica a un paciente con sospecha o confirmación de alguna enfermedad infectocontagiosa susceptible de precisar Precauciones Adicionales.

Identificación del microorganismo

Las fuentes de información de los pacientes susceptibles de necesitar medidas de aislamiento son:



Alertas Hygeia

Sistema de alertas microbiológicas para todos los pacientes ingresados en el hospital con algún cultivo positivo a microorganismos multirresistentes.



Aislamientos Históricos

Listado cronológico de todos los pacientes que han estado en aislamiento por parte del Servicio de Medicina Preventiva en algún ingreso previo en el hospital.



Comunicación Telefónica

- Notificación telefónica, por parte de todos los servicios clínicos, ante la sospecha o confirmación diagnóstica de enfermedades infectocontagiosas.
- Notificación telefónica, por parte del Servicio de Microbiología, de la detección de microorganismos que precisan precauciones adicionales.



Evaluación

El Servicio de Medicina Preventiva analizará diariamente toda la información necesaria para valorar la pertinencia de indicar medidas de aislamiento a cada paciente identificado.



¿indicado?

No: si no está indicado el aislamiento o el paciente no se encuentra ingresado en el hospital, finalizará el proceso.

Si: si está indicado el aislamiento, el paciente permanecerá en el proceso.



Aislamiento

- Se comunicarán, al médico y enfermero responsables del paciente, las medidas de aislamiento que precisa y se registrarán en su Historia Clínica (Protocolo).
- Se informará, al paciente y a su acompañante, de las medidas de aislamiento que se van a adoptar y el motivo (Hoja informativa).



Registro en Hygeia

Se registrará el aislamiento en el sistema de información hospitalario Hygeia, para que todo el personal sanitario conozca las precauciones adicionales a aplicar en el tratamiento y cuidado del paciente en aislamiento.



Elemento intermedio

El Servicio de Medicina Preventiva realizará seguimiento diario del paciente en aislamiento, verificando que se cumplen las medidas establecidas y revisando la evolución de la infección, así como de los resultados de los cultivos pendientes.



¿cultivos?

Se solicitarán los cultivos necesarios para valorar la necesidad de mantener o levantar las medidas de aislamiento.

- Si son **positivos** se mantendrá el aislamiento y el seguimiento
- Si son **negativos** se valorará el fin del aislamiento.



Fin del Aislamiento

El Servicio de Medicina Preventiva recopilará toda la información necesaria para valorar la pertinencia de levantar las medidas de aislamiento.

Al finalizar el aislamiento, se comunicará al médico y enfermero responsables del paciente y se registrará en su Historia Clínica.



Registro en Hygeia

Se registrará en el sistema de información Hygeia el fin del aislamiento.



Registro en MAPAH

Se cumplimentará en la base de datos MAPAH, según protocolo específico, toda la información relacionada con el aislamiento hospitalario del paciente.



Fin del proceso

El proceso finaliza en el momento que se levanta el aislamiento.

NOTIFICACION DE CASOS

Se deben notificar todos los casos confirmados de EPC a Salud Pública, a través del módulo de resistencias de la aplicación VIRAS (Formulario de notificación de EPC).

Las situaciones de brote epidémico serán de declaración urgente, por teléfono o Fax a Salud Pública, remitiendo el informe final con el análisis de los datos, las medidas de control aplicadas y los resultados.

Bibliografía

1. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012 May; 18(5):413-31.
 2. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, et al. Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1608-14.
 3. Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Sáez D, Bautista V, et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(2):317-21.
 4. Eliecer M, Dominguez MA, Ezpeleta C, Padilla B, Ramírez E, Martínez L. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(4):202-229.
 5. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006. Disponible en: www.cdc.gov/drugresistance/healthcare.
 6. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L and the HICPAC. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings, 2007. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf.
 7. Rodríguez Bano J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30(1):22.e1–22.e23.
 8. Public Health England. Interim Guidance for the Control of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in England. Disponible en: www.rcn.org.uk/data/assets/pdf_file/0007/503458/Draft_Interim_CPE_Guidance_7_Feb_2013.pdf.
-

PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS

Paciente

MEDIDAS DE AISLAMIENTO

1. Se ubicará al paciente en una habitación individual.
2. Es imprescindible el lavado de manos con jabón antiséptico o solución antiséptica de base alcohólica, antes y después de cualquier contacto con el paciente.
3. Se utilizarán guantes para la atención del paciente. Estos se retirarán antes de salir de la habitación, e inmediatamente después se procederá a lavarse las manos.
4. Sólo se utilizará bata desechable para la higiene diaria y el cuidado de heridas del paciente colonizado/infectado.
5. Todo el material clínico en contacto con el paciente (fonendoscopio, pulsioxímetro, esfigmomanómetro, ecógrafo, etc.) se limpiará con una solución desinfectante de superficies.
6. Se deben limitar los desplazamientos del paciente a lo estrictamente necesario. Si ha de salir de la habitación se lavará las manos con jabón antiséptico o solución de base alcohólica y utilizará bata desechable.
7. Se informará, tanto al personal que vaya a realizar el desplazamiento, como al que lo vaya a asistir en otros servicios, de las medidas preventivas a adoptar.
8. Al alta o traslado del paciente se realizará una limpieza terminal de la habitación: lavabo, mesilla, cama, sillón, teléfono, mandos, picaportes, interruptores, etc.

TRATAMIENTO DESCOLONIZADOR

El tratamiento descolonizador consistirá en la higiene diaria del paciente con una solución antiséptica (solución jabonosa de gluconato de clorhexidina al 4% o de povidona yodada al 10%), prestando especial atención al área perineal, así como al correcto secado.

Fecha inicio aislamiento / /

Fecha fin aislamiento / /

Un cultivo positivo a EPC no interfiere en la decisión clínica del alta hospitalaria. En el informe del paciente debe quedar reflejado que ha sufrido una infección o colonización por una enterobacteria portadora de carbapenemasas.

Servicio de Medicina Preventiva

HOJA INFORMATIVA SOBRE LAS MEDIDAS DE AISLAMIENTO

El lavado de manos es la medida preventiva más eficaz

para evitar la transmisión de infecciones.

El aislamiento es un conjunto de medidas preventivas para asegurar que usted reciba los mejores cuidados para su enfermedad y evitar que su infección afecte a otros pacientes, a sus visitas y al personal sanitario.

MEDIDAS PREVENTIVAS



Se colocarán en la puerta de la habitación las medidas preventivas a adoptar.

La higiene de las manos de todas las personas que estén en contacto con usted, se realizará con agua y jabón antiséptico o solución antiséptica de base alcohólica.

Su higiene diaria también se realizará con un jabón antiséptico.

Será necesario restringir el número, tiempo y frecuencia de sus visitas.

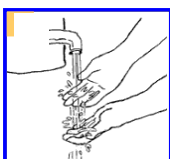
Se deben limitar los desplazamientos fuera de la habitación a lo estrictamente necesario. Antes de salir de la habitación se lavará las manos con agua y jabón antiséptico o solución antiséptica de base alcohólica.



Ante cualquier duda debe ponerse en contacto con el personal de la planta.

Servicio de Medicina Preventiva

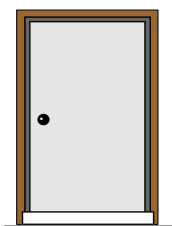
PRECAUCIONES DE TRANSMISIÓN POR CONTACTO



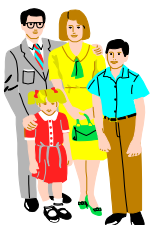
HIGIENE DE MANOS CON AGUA Y JABÓN ANTISÉPTICO O CON SOLUCIÓN HIDROALCOHÓLICA AL ENTRAR Y SALIR DE LA HABITACIÓN.



COLOCACIÓN DE GANTES PARA EL CONTACTO DIRECTO CON EL PACIENTE.



MANTENER LA PUERTA DE LA HABITACIÓN CERRADA.



VISITAS: ACCESO RESTRINGIDO.



**ANTE CUALQUIER DUDA,
CONSULTE AL PERSONAL DE ENFERMERÍA.**

ANEXO III



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Madrid, a 14 de Agosto de 2018

El **Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa** tras recibir la respuesta al informe de aprobación condicionado del siguiente proyecto de investigación:

TÍTULO: Epidemiología y factores de riesgo de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en Cirugía General.

TIPO: Proyecto de Investigación

Nº de Registro: 3454

Investigador Principal: Ismael Mora Guzmán (Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo)

DECISIÓN TOMADA: Aprobación (07-08-18)

Este **Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos** considera que tanto el **proyecto de investigación** como la **Hoja de información al paciente y Consentimiento informado versión 1: 22-06-18**, son **ética y metodológicamente aceptables**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.

Firmado por ORTEGA GOMEZ MARIA DEL
MAR - 52114122D el día 14/08/2018
con un certificado emitido por AC
FNMT Usuarios

SECRETARIA DEL CEIm

10. PUBLICACIONES

PUBLICACIONES

Mora-Guzmán I, Rubio-Perez I, Domingo-Garcia D, Martin-Perez E. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* infections in General Surgery patients: Our experience. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;38(1):42-43.

Mora-Guzmán I, Rubio-Perez I, Maqueda González R, Domingo Garcia D, Martín-Pérez E. Surgical site infection by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. A challenge for today's surgeons. *Cir Esp*. 2020. doi:10.1016/j.ciresp.2019.11.006.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

Comunicación oral

Mora-Guzmán I, Maqueda González R, Rubio Pérez I, Sáez Coronado S, Correa Bonito A, de la Hoz Rodríguez Á, Domingo García D, Martín Pérez E. Infecciones intraabdominales en Cirugía General por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa OXA-48. XXXII Congreso Nacional de Cirugía. Madrid, 12-15 Noviembre 2018.

Comunicación oral

Mora-Guzmán I, Maqueda González R, Sáez Coronado S, Rubio-Pérez I, Domingo García D, Correa Bonito A, de la Hoz Rodríguez Á, Martín-Pérez E. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en Cirugía General. Análisis epidemiológico y predictores de mortalidad. XXI Reunión Nacional de Cirugía. Málaga, 18-20 Octubre 2017.

Comunicación oral

Maqueda González R, **Mora-Guzmán I**, Sáez Coronado S, Marín Campos C, Lopesino González JM, Muñoz de Nova JL, Domingo García D, Martín Pérez E. Predictores para la adquisición de cepas multirresistentes de *Klebsiella pneumoniae* en Cirugía General. XXI Reunión Nacional de Cirugía. Málaga, 18-20 Octubre 2017.

Comunicación tipo póster

Mora-Guzmán I, Gancedo Quintana Á, Rubio Pérez I, Maqueda González R, Revuelta Ramírez J, Delgado Burdalo L, Domingo García D, Martín Pérez E. Infección de sitio quirúrgico asociada a enterobacterias productoras de carbapenemasas tras cirugía abdominal: perfil clínico y consecuencias. XXII Reunión Nacional de Cirugía. Santander, 6-8 Noviembre 2019.

Comunicación tipo póster

Mora-Guzmán I, Rubio Pérez I, Maqueda González R, Rodríguez Sánchez A, Bermejo Marcos E, Viamontes Ugalde FE, Gimeno Calvo A, Alonso Casado A, García Septiem J, Martín Pérez E. Infección intraabdominal por enterobacterias productoras de carbapenemasas asociada a patología quirúrgica de origen colorrectal. Estudio caso-control. XXIII Reunión Nacional Fundación Asociación Española de Coloproctología. Valladolid, 15-17 Mayo 2019.

Ana M. Tierra Rodríguez^{a,*} y Carmen Raya Fernández^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital el Bierzo, Ponferrada, León, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital el Bierzo, Ponferrada, León, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: any-lind@hotmail.com (A.M. Tierra Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.008>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* infections in General Surgery patients: Our experience[☆]



Infecciones por *Enterobacterias* productoras de carbapenemasas en pacientes de Cirugía General: análisis de nuestra experiencia

During the last decade, infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) have been dramatically increased worldwide. Numerous publications have focused on the epidemiology and risk factors for CPE-related infections,^{1–3} although studies about surgical patients are scarce. Recognizing patterns in patients admitted to a General Surgery Department (GSD), could be essential to ensure a more rational antibiotic use in this specific setting. We performed a retrospective review including nosocomial CPE infections inpatients admitted to the GSD from January 2013 to December 2016. We analyzed patients with at least one (new) positive culture 48 h after admission for a CPE at any location and associated clinical signs or symptoms of infection. The probable infectious source was defined according to microbiological results and the analysis of clinical findings by two physicians in accordance with Centers for Disease Control definitions.⁴ Patient's samples were collected and incubated based on standard recommendations.⁵ We investigated the clinical and microbiological characteristics, treatment, complications, antimicrobial susceptibility and risk factors for mortality.

We included 40 patients with a CPE clinical infection: 50% were male, with a mean age of 69.4 ± 13.4 years. Charlson's comorbidity index median value was 3 (range 1–5). The rate of CPE infections in the GSD increased annually from 1.2% in 2013, to 4.7% in 2016.

Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains were the most commonly identified (92.5%), all with the OXA-48-like carbapenemase. Prior to the CPE infection, other non-resistant microorganisms isolated were Gram-negative bacteria (52.5%), Gram-positive bacteria (65%), and fungi (40%). Intra-abdominal site was the most frequent source of infection (55%), followed by surgical wound (22.5%). CPE were susceptible to amikacin (100%), tigecycline (97%), and colistin (76%), and showed increased MICs but acceptable susceptibility to meropenem (64.3%) and imipenem (52.5%). CPE isolates showed low susceptibility rates to ertapenem (8.8%) and ciprofloxacin (5.3%).

Median hospital stay was 41.5 days (range 26.2–74.5). A surgical procedure had been performed in 35 patients in the previous 30 days, including emergency surgery in 15 cases. A major complication occurred in 23 patients, with a mortality rate of 17.1%

in patients who underwent a surgery. A postoperative intra-abdominal infection (IAI) was present in 19 cases. The reoperation rate was 32.5%, without differences regarding mortality compared to non-reoperation. All patients received antibiotic therapy, of which 28 patients received carbapenem therapy. Table 1 shows the analysis of factors associated with mortality. Six patients received an appropriate empirical antibiotic regime, according to the *in vitro* activity. Appropriate definitive antimicrobial treatment was administered to 32 patients. The mortality rate at 30 days was 15%. Factors associated with mortality were: blood transfusions ($p=0.021$), and lower rate of major complications (Clavien-Dindo \geq III) ($p=0.031$). A combined definitive two-drug targeted scheme was protector for mortality ($p=0.048$).

This study summarizes the outcomes of patients with CPE infections in a GSD. The specific characteristics of this population were age >65 years, previous comorbidities (solid tumor, diabetes, and renal insufficiency), some risk factors for multi-drug-resistant infections (including prior hospitalization and antibiotic therapy), all previously described.^{1,2,6} In our series, antibiotic therapy had been previously prescribed in all patients (carbapenem therapy in 70%), with high rates of previous hospitalizations, surgery and endoscopic procedures. These findings agree with those of a recently published study of patients admitted in a surgical ICU from a tertiary-care Spanish hospital.⁶ In addition, other investigations detailed that factors related with the acquisition of a CPE infection in solid organ recipients are poor functional status and frequent antimicrobial therapy, which more frequently occurs in the early post-transplant period.⁷

Intra-abdominal location was the most common source of CPE infection in our patients (the majority of patients had undergone an abdominal surgery). A two-drug scheme was a protective factor for mortality, and this combination is recommended by current guidelines on the treatment of IAI.^{8,9} Despite this, several studies have not identified these differences in all patients and propose appropriate monotherapy for patients with low-mortality risk scores.¹⁰

Although this study only represents a review of an experience in a GSD of a single-institution with a limited number of patients, it shows a current vision of an increasing problem in a less analyzed population. As physicians prescribing antimicrobials, we may need to pay attention to patients with a specific clinical profile, using a targeted treatment for each patient. Future studies on CPE-related intra-abdominal infections could determine more definite features and outcomes in specific settings with surgical patients.

Funding

The authors report no funding for the present study.

[☆] Part of this work was presented as an oral free paper in the Spanish National Surgical Meeting that took place in Malaga (Spain) from the 18th to 20th of October, 2017.

Table 1Analysis of factors associated with mortality in patients with infection caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE).

Characteristic	Total, n = 40	Survivors, n = 34 (85%)	Non-survivors, n = 6 (15%)	p value	OR (95% CI)
<i>Patient-related</i>					
Male	20 (50)	17 (50)	3 (50)	0.93	0.89 (0.16–5.04)
Age (years), mean \pm SD	69.4 \pm 13.4	68.9 \pm 13.8	71.7 \pm 12.3	0.65	NA
Cardiovascular disease	8 (20)	5 (14.7)	3 (50)	0.08	5.80 (0.90–37.28)
COPD	4 (10)	4 (11.8)	0 (0)	0.94	NA
Solid tumor	17 (42.5)	12 (35.3)	5 (83.3)	0.07	9.17 (0.96–87.78)
Immunodeficiency	7 (17.5)	4 (11.8)	3 (50)	0.05	7.5 (1.11–50.66)
Diabetes	10 (25)	10 (29.4)	0 (0)	0.31	NA
Chronic renal failure/dialysis	10 (25)	9 (26.5)	1 (16.7)	0.89	0.56 (0.06–5.42)
Charlson comorbidity index, median (IQR)	3 (1–5)	3 (1–5)	6.5 (3–9)	0.12	NA
<i>Pre-infection intervention</i>					
Hospitalization ^a	26 (65)	21 (61.8)	5 (83.3)	0.40	3.09 (0.32–29.53)
Surgery ^b	35 (85)	28 (82.4)	6 (100)	0.56	NA
Antibiotic therapy ^b	40 (100)	34 (100)	6 (100)	0.95	NA
Prior carbapenem therapy ^b	28 (70)	23 (67.6)	5 (83.3)	0.65	2.39 (0.25–23.01)
Dialysis ^c	3 (7.5)	2 (5.9)	1 (16.7)	0.39	3.2 (0.24–42.18)
ICU ^d	13 (32.5)	10 (29.4)	3 (50)	0.37	2.4 (0.41–13.98)
Endoscopy ^c	15 (37.5)	12 (35.3)	3 (50)	0.65	1.83 (0.32–10.53)
Central venous catheter ^c	24 (60)	19 (55.9)	5 (83.3)	0.37	3.95 (0.42–37.49)
Parenteral nutrition ^c	23 (57.5)	18 (52.9)	5 (83.3)	0.22	4.44 (0.47–42.17)
Blood transfusion	21 (52.5)	15 (44.1)	6 (100)	0.021	NA
ASA score III or IV	26 (76.5)	20 (71.4)	6 (100)	0.30	NA
Reoperation ^c	13 (32.5)	11 (32.4)	2 (33.3)	0.91	1.04 (0.17–6.60)
<i>Infection-related</i>					
Intra-abdominal source	22 (55)	17 (50)	5 (83.3)	0.19	5.00 (0.53–47.43)
Surgical wound	9 (22.5)	9 (26.5)	0 (0)	0.82	NA
Catheter-related	1 (2.5)	1 (2.9)	0 (0)	0.90	NA
Urinary	6 (15)	5 (14.7)	1 (16.7)	0.84	0.93 (0.09–9.51)
Pneumonia	2 (5)	2 (5.9)	0 (0)	0.91	NA
Septic shock	13 (32.5)	9 (26.5)	4 (66.7)	0.07	5.56 (0.86–35.71)
<i>Treatment-related</i>					
Adequate empirical antimicrobial treatment	6 (15)	6 (17.6)	0 (0)	0.87	NA
Adequate post-antibiogram treatment	32 (80)	28 (82.3)	4 (66.7)	0.73	0.92 (0.08–10.15)
Post-antibiogram combination therapy	30 (75)	26 (76.5)	4 (66.7)	0.45	0.40 (0.03–4.83)
Two-drug combination	28 (70)	27 (79.4)	1 (16.7)	0.048	0.09 (0.01–0.96)

Data are expressed as n (%), unless otherwise stated.

^a During the 12 months preceding infection onset.^b During the 30 days preceding infection onset.^c During the current hospitalization.^d ICU (intensive care unit) admission includes only stay >48 h.

ASA: American Society of Anesthesiologists; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; IQR: interquartile range; NA: non-applicable; OR: odds ratio; SD: standard deviation.

Conflicts of interest

The authors report none conflict of interest to declare for the present study.

Bibliografía

- Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol*. 2016;7:895.
- Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017;7:32–9.
- Dimopoulos G, Akova M. An overview on severe infections in Europe. *Intensive Care Med*. 2017;43:686–9.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128–40.
- EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0, December 2013. Available at: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms.v1.0.20131211.pdf [accessed July 2014].
- Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing *Enterobacteria* at admission to a Surgical ICU: a retrospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:333–7.
- Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence*. 2017;8:391–402.
- Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RC, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18:1–76.

- Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Ade-sunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12:29.
- Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:726–34.

Ismael Mora-Guzmán^{a,*}, Ines Rubio-Perez^b,
Diego Domingo-García^c, Elena Martín-Pérez^a^a Department of General Surgery, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain^b Department of General Surgery, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain^c Department of Clinical Microbiology, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain

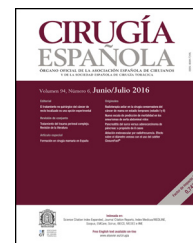
* Corresponding author.

E-mail address: moraguzman.dr@gmail.com (I. Mora-Guzmán).<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.02.002>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Original

Infección de sitio quirúrgico asociada a enterobacterias productoras de carbapenemasas. Un desafío para el cirujano actual

Ismael Mora-Guzmán^{a,*}, Ines Rubio-Perez^b, Rocío Maqueda González^a,
Diego Domingo García^c y Elena Martín-Pérez^a

^a Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de marzo de 2019

Aceptado el 10 de noviembre de 2019

On-line el xxx

Palabras clave:

Enterobacterias productoras de carbapenemasas

Resistencia a carbapenémicos

Infección de sitio quirúrgico

Pacientes quirúrgicos

Infecciones quirúrgicas

Optimización de antibióticos

RESUMEN

Introducción: Las infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) están aumentando drásticamente a nivel mundial, con especial relevancia en pacientes quirúrgicos. El objetivo de este estudio fue analizar el perfil clínico, las complicaciones, el tratamiento, la mortalidad y los costes en pacientes con infección de sitio quirúrgico (ISQ) asociada a EPC tras cirugía abdominal.

Métodos: Pacientes con ISQ asociada a EPC tras cirugía abdominal entre enero de 2013 y diciembre de 2018. Se incluyeron aquellos factores y procedimientos previos a la identificación de ISQ, y se realizó un análisis de mortalidad para identificar factores de riesgo en aquellos pacientes con ISQ órgano-cavitaria por EPC tras cirugía abdominal.

Resultados: Cincuenta pacientes fueron incluidos: ISQ incisional superficial 50%, ISQ incisional profunda 28%, ISQ órgano-cavitaria (o infección intraabdominal) 70%. Se identificó *Klebsiella pneumoniae* OXA-48 en el 84%, siendo más frecuentes la cirugía colorrectal (40%) y la pancreática (20%). La sensibilidad antimicrobiana fue: ceftazidima-avibactam 100%, amikacina 91,7%, tigeciclina 89,1%, colistina 70,8%, meropenem 62,8%, imipenem 52,1%. Se utilizó antibióterapia dirigida adecuada en el 86%, incluyendo terapia combinada en el 76%. La mortalidad global a 30 días de la infección intraabdominal fue de un 20%, siendo factores predictores: neoplasia sólida ($p = 0,009$), metástasis sólida ($p = 0,009$), shock séptico ($p = 0,02$), transfusión de hemoderivados ($p = 0,03$). La mediana global de estancia fue de 45 días (RIC 26-67). La mediana del coste global del ingreso fue 29.946 € (RIC 15.405-47.749).

Conclusiones: El perfil del paciente con ISQ causada por EPC incluye múltiples comorbilidades, procedimientos, larga estancia y altos costes asociados. Son predictores de mortalidad en infección intraabdominal la presencia de neoplasia, metástasis, shock séptico o transfusión.

© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: moraguzman.dr@gmail.com (I. Mora-Guzmán).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.11.006>

0009-739X/© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Surgical site infection by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. A challenge for today's surgeons

A B S T R A C T

Keywords:

Carbapenemase-producing
Enterobacteriaceae
Carbapenem resistance
Surgical site infection
Surgical patients
Surgical infections
Antimicrobial stewardship

Introduction: Infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) are dramatically increasing worldwide, with an important impact on surgical patients. Our aim was to assess the clinical profile, outcomes, treatment, mortality and costs of CPE-related surgical site infection (SSI) in patients with abdominal surgery.

Methods: Review of CPE-related SSI in patients with abdominal surgery from January 2013 to December 2018. Patient factors and interventions present previously to the SSI identification were recorded, and a mortality analysis was also performed in patients with abdominal surgery and CPE-related organ/space SSI.

Results: Fifty patients were included: superficial incisional SSI 50%, deep incisional SSI 28%, organ/space SSI (or intra-abdominal infection) 70%. *Klebsiella pneumoniae* OXA-48 was present in 84%, and the most frequent were colorectal surgery (40%) and pancreatic surgery (20%). The antimicrobial susceptibility was: ceftazidime-avibactam 100%, amikacin 91.7%, tigecycline 89.1%, colistin 70.8%, meropenem 62.8%, imipenem 52.1%. An appropriate definitive antimicrobial treatment was administered in 86%, using a combined scheme in 76%. Global 30-day mortality rate for intra-abdominal infection was 20%, and mortality-related factors were: solid tumour ($P = .009$), solid metastasis ($P = .009$), septic shock ($P = .02$), blood transfusions ($P = .03$). Median global stay was 45 (IQR 26-67) days. Median global cost of hospitalization was €29,946 (IQR 15,405-47,749).

Conclusions: The clinical profile of patients with CPE-related SSI associates several comorbidities, interventions, prolonged stay and elevated costs. Mortality-related factors in intra-abdominal infection are solid tumour, metastasis, septic shock or blood transfusions.

© 2019 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El progresivo incremento de la resistencia bacteriana a antibióticos (ATB) y la ausencia del desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos han conducido irremediablemente a una reducción en las opciones de tratamiento de las infecciones asociadas a bacterias multiresistentes (BMR)^{1,2}. Durante los últimos años, se ha producido un aumento drástico a nivel mundial de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), habiéndose declarado numerosos países endémicos de algunas cepas¹⁻⁴. Tal es la alarma con respecto a esta situación, que la Organización Mundial de la Salud ha situado recientemente a las EPC entre las BMR con prioridad de primer orden para la investigación y el desarrollo de nuevos ATB⁵. Las infecciones nosocomiales causadas por EPC asocian altos porcentajes de morbilidad y unas cifras elevadas de estancia y costes sanitarios^{1,6}. Existen unas opciones terapéuticas recomendadas, habiéndose obtenido buenos resultados en algunos estudios con la utilización de una terapia ATB combinada, en diferentes escenarios clínicos^{6,7}.

Numerosas publicaciones han detallado la epidemiología, los patrones de resistencia y los factores de riesgo de adquisición y mortalidad de las infecciones asociadas a EPC^{2,5,8-12}. Actualmente, la mayoría de los estudios publicados incluyen pacientes con bacteriemia, infección intraabdominal

(IIA) o pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), incluyéndose en ocasiones individuos con cierta heterogeneidad respecto al tipo de infección asociada a EPC. A día de hoy, son escasos los trabajos de investigación que estudian el perfil clínico y los factores de riesgo de infecciones asociadas a BMR en pacientes quirúrgicos¹³. Se han publicado algunos estudios sobre EPC que analizan pacientes quirúrgicos en UCI^{12,14}, o pacientes inmunodeprimidos tras un trasplante¹⁵, siendo la prescripción prolongada previa de ATB un factor crucial. La realización de una intervención quirúrgica asocia un aumento en la morbilidad de los pacientes hospitalizados, existiendo un riesgo mayor de adquirir una infección causada por BMR, con el incremento asociado en estancia y costes¹⁶. La identificación precoz de los factores de riesgo y el perfil clínico de aquellos pacientes con una cirugía abdominal podría ser esencial para optimizar el uso racional de ATB y mejorar las estrategias de tratamiento de las infecciones de sitio quirúrgico (ISQ)¹⁷. Con el incremento progresivo de infecciones nosocomiales asociadas a EPC, siendo la intervención quirúrgica y la IIA posibles factores de riesgo asociados^{2,10,12}, existen motivos suficientes para justificar el desarrollo de la investigación en estos pacientes con ISQ.

El objetivo de este estudio fue identificar el perfil clínico de los pacientes con ISQ asociada a EPC tras cirugía abdominal, los patrones de resistencia, los factores de riesgo de mortalidad y los costes asociados.

Métodos

La población a estudio estuvo formada por los pacientes consecutivos intervenidos de cirugía abdominal con ISQ por EPC adquirida durante el ingreso en Cirugía General y Digestivo (CGD) entre enero de 2013 y diciembre de 2018. Los criterios de inclusión fueron: adultos mayores de 18 años de edad, presencia de al menos un cultivo positivo a partir de 48 h tras el ingreso, asociado a datos clínicos de ISQ. Para realizar un seguimiento completo de la evolución de cada paciente tras la detección de ISQ, se excluyeron aquellos que tenían aislamientos de EPC no ingresados en CGD o trasladados a otros servicios, pacientes con información incompleta de datos microbiológicos y pacientes colonizados por EPC sin expresión clínica.

Los datos quedaron recogidos en una base de datos prospectiva, incluyendo el seguimiento de los pacientes hasta el alta hospitalaria o el fallecimiento. Se incluyeron los pacientes exclusivamente una vez, registrando los aislamientos de EPC en múltiples localizaciones en un mismo individuo.

Las variables objetivo principales del estudio fueron la mortalidad a 30 días y los factores predictores de mortalidad de IIA asociada a EPC tras cirugía abdominal. Las variables objetivo secundarias incluyeron: factores del paciente y comorbilidades, localización de ISQ, tipo de carbapenemasa, perfil de resistencia, tratamiento ATB empleado, estancia y coste total del ingreso.

Se registraron las variables clínicas, los datos microbiológicos, el tratamiento recibido y las complicaciones tras la revisión del historial médico de los pacientes. Se incluyeron datos demográficos y comorbilidades, incluyendo el índice de Charlson¹⁸. Los factores de riesgo de infección por EPC presentes previamente a ISQ fueron: hospitalización durante los 12 meses previos, ATB > 48 h (30 días previos), cirugía abdominal (30 días previos), diálisis (30 días previos) y procedimientos endoscópicos (30 días previos). Se recogieron aquellos procedimientos e intervenciones realizados durante el ingreso previamente a la identificación de ISQ: diálisis, transfusión de hemoderivados, intubación/ventilación mecánica, traqueotomía, catéter venoso central, sonda nasogástrica, sonda vesical, drenaje abdominal, nutrición parenteral, ingreso > 48 h en UCI. La información relativa a la intervención quirúrgica recogida fue: clasificación de riesgo anestésico de la *American Society of Anesthesiologists*, origen específico de la enfermedad (hígado, vías biliares, páncreas, estómago, colon, recto, etc.), intervención urgente/programada, abordaje (abierto/mínimamente invasivo), grado de contaminación de la cirugía según los *Centers for Disease Control* (CDC), reintervención quirúrgica, complicaciones (según la clasificación Clavien-Dindo)¹⁹. Las variables microbiológicas y relacionadas con la infección fueron: fecha y localización de toma de muestra, foco infeccioso principal, shock séptico, especie de EPC aislada y clasificación²⁰, patrones de resistencia de EPC, aislamiento de BMR concomitantes (betalactamasas de espectro extendido [BLEE]). También se registraron el tratamiento ATB empírico y la terapia dirigida para EPC según antibiograma (incluyendo la utilización de tratamiento combinado).

Se recogieron la estancia hospitalaria y la tasa de mortalidad a 30 días, incluyendo el coste total del ingreso

(en euros) en cada paciente. Se realizó un análisis de mortalidad con el objetivo de identificar posibles factores de riesgo en aquellos pacientes con infección órgano-cavitaria por EPC tras cirugía abdominal.

El protocolo para la realización de este trabajo fue presentado al Comité Ético de Investigación Clínica del centro, obteniendo la aprobación correspondiente.

Se especificaron las siguientes definiciones previamente al análisis de la base de datos:

La infección nosocomial se definió como una infección que tiene lugar al menos 48 h tras el ingreso hospitalario actual, o una infección que ya existía dentro de las 2 semanas anteriores en relación con un ingreso previo²¹. Shock séptico fue catalogado como sepsis con hipotensión persistente a pesar de la reposición adecuada de volumen, asociada a fallo orgánico²². El foco infeccioso más probable según datos microbiológicos en cada paciente se definió con base en la evaluación clínica por 2 facultativos, según las definiciones CDC²¹. La antibioterapia empírica apropiada se definió como la administración de ATB con actividad *in vitro* frente a las EPC identificadas, dentro de las primeras 24 h desde el inicio/diagnóstico de ISQ. Se definió antibioterapia dirigida a EPC apropiada si mostró actividad *in vitro*, con administración de una duración mínima de 48 h²³. El tratamiento en régimen de monoterapia o terapia combinada se definió según el número de antimicrobianos activos incluidos.

En cuanto al estudio microbiológico, se recogieron e incubaron las muestras teniendo en cuenta la localización del aislamiento: exudado de herida quirúrgica, absceso intraabdominal, hemocultivo, catéter, urocultivo, exudado respiratorio.

El procesamiento microbiológico de las muestras se realizó según la metodología estándar de nuestro laboratorio. La identificación de EPC y la determinación del antibiograma se realizó mediante el sistema MicroScan WalkAway® (Beckman Coulter, Pasadena, CA, EE. UU.), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se incluyeron en el estudio todas las cepas identificadas con concentración mínima inhibitoria > 0,125 mg/L para ertapenem y meropenem, y concentración mínima inhibitoria > 1 mg/L para imipenem, siguiendo las recomendaciones del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*²⁴. Respecto a las cepas de EPC aisladas en 2013 y 2014, la identificación fenotípica se realizó según métodos colorimétricos CARBA NP²⁵, con el estudio de genotipos en el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III). En aquellas EPC identificadas a partir de 2015, el estudio de fenotipo se realizó con el test inmunocromatográfico OXA-48 Card Letitest (Coris BioConcept, Gembloux, Bélgica)²⁶. Cuando el examen inmunocromatográfico fue negativo, se emplearon técnicas de biología molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real Xpert® Carba-R (Cepheid, Sunnyvale, CA, EE. UU.)²⁷.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como porcentajes para las variables categóricas y como media y desviación estándar para las variables continuas, utilizando la mediana y el rango intercuartílico (RIC) para las variables con distribución asimétrica. Para el estudio de la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó el test de χ^2

o el test exacto de Fisher para la comparación de las variables categóricas. Para el estudio de las variables continuas se utilizaron los test de la t de Student y la U de Mann-Whitney, según la normalidad o no de las variables, respectivamente. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas de forma bilateral con valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS® v. 25.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Durante un periodo de 6 años (2013-2018) se incluyeron 50 pacientes consecutivos con ISQ asociada a EPC tras cirugía abdominal. El 50% de los pacientes presentaron ISQ incisional superficial, el 28% ISQ incisional profunda y el 70% ISQ órgano-cavitaria (o IIA). La edad media fue de $66,5 \pm 12,9$ años y la mediana del índice de comorbilidad de Charlson, de 4 (RIC 1-6), con un 54% de pacientes de sexo masculino. Las comorbilidades más comunes fueron: neoplasia previa (48%), inmunodepresión (38%), diabetes mellitus (28%) o cardiopatía (22%). El 60% de los pacientes tuvieron al menos una hospitalización durante los 12 meses anteriores, habiendo sido tratados con ATB durante los 30 días previos a ISQ el 100% (con administración de carbapenémicos en el 68% de los pacientes). Otros factores con alta prevalencia durante el ingreso fueron: catéter venoso central (64%), nutrición parenteral (56%), transfusión (48%), endoscopia (42%) e ingreso prolongado en UCI (42%). La mediana de tiempo de ingreso hasta el aislamiento de EPC fue de 16 días (RIC 10-30).

Teniendo en cuenta la localización y la patología subyacente, la cirugía más frecuente en pacientes con ISQ asociada a EPC fue la cirugía colorrectal (40%), seguida de la cirugía pancreática (20%). En cuanto al grado de contaminación de la cirugía, la más común fue la cirugía limpia-contaminada (52%), seguida de la cirugía contaminada (30%). En el global de la serie, la tasa de complicaciones mayores (Clavien-Dindo ≥ 3) fue del 66%, con una tasa de mortalidad a 30 días del 14% (7 pacientes). Todos los pacientes fallecidos incluyeron ISQ órgano-cavitaria, siendo por tanto la tasa de mortalidad a 30 días en el subgrupo de ISQ órgano-cavitaria (o IIA) del 20%. Los porcentajes de reintervención y reintegro en nuestra serie fueron del 34 y 24%, respectivamente.

Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* fueron las EPC más frecuentemente identificadas, con 42 casos (84%). Se aisló *Enterobacter cloacae* en 4 pacientes (8%), *Escherichia coli* en 3 (6%) y *Morganella morganii* en uno (2%). La clase OXA-48 estuvo presente en 49 casos (98%), y VIM en un paciente con *E. cloacae*. Se identificaron 2 EPC simultáneamente en un paciente: *K. pneumoniae* OXA-48 y *E. coli* OXA-48. Existió infección previa asociada a BLEE en 9 casos (18%).

Los patrones de sensibilidad de EPC según el antibiograma se muestran en la figura 1. Las EPC fueron muy susceptibles a ceftazidima-avibactam (100%), amikacina (91,7%), tigeciclina (89,1%) y colistina (70,8%), existiendo concentraciones mínimas inhibitorias mayores, pero con aceptable susceptibilidad a meropenem (62,8%) e imipenem (52,1%). Existió pobre susceptibilidad a ciprofloxacino (8,3%) y ertapenem (2,3%).

Se utilizó antibioterapia empírica adecuada (según actividad *in vitro* frente a EPC) en 7 pacientes (14%), prescribiéndose

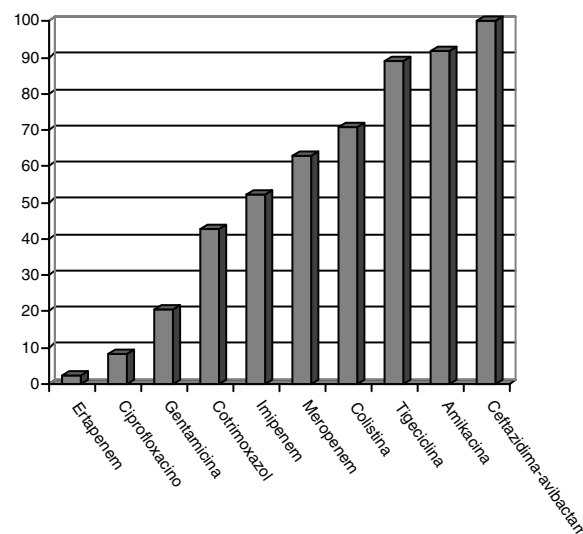


Figura 1 – Patrones de sensibilidad de enterobacterias productoras de carbapenemasas según antibiograma (porcentajes).

antibioterapia dirigida a EPC de forma apropiada en 43 (86%). Teniendo en cuenta la prescripción de antibioterapia dirigida a EPC, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad: sobre los pacientes con tratamiento adecuado (43), fallecieron 6 pacientes (14%), y sobre los pacientes con tratamiento inadecuado (7), falleció un paciente (14,3%).

Se prescribió antibioterapia dirigida combinada en 38 pacientes (76%), con una combinación de 2 ATB activos en 35 pacientes (70%). Los porcentajes de mortalidad fueron similares independientemente de la utilización de terapia combinada: combinación ATB 6 pacientes (15,8%), no combinación ATB un paciente (8,3%). En 23 casos (46%) la terapia combinada incluyó un carbapenémico. La mediana de duración de ATB dirigida fue de 14 días (RIC 9-20).

De los 35 pacientes con ISQ órgano-cavitaria (IIA), la mayoría fueron intervenidos de enfermedad colorrectal o biliopancreática (77,1%), precisando una reintervención el 34,3%.

En los casos con IIA, *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48 fue igualmente la EPC más prevalente, con 29 casos (82,8%). Se identificaron *E. cloacae* en 3 pacientes (8,6%), 2 OXA-48 (5,7%) y un VIM, *E. coli* OXA-48 en 2 (5,7%) y *M. morganii* OXA-48 en 1 (2,8%). Se identificó infección previa por BLEE en 8 casos (22,8%). Los ATB con mejores porcentajes de sensibilidad como tratamiento de IIA asociada a EPC fueron: ceftazidima-avibactam (100%), amikacina (90,9%), tigeciclina (89,6%), colistina (78,9%) y meropenem (56,7%). Analizando el tratamiento ATB prescrito, existió un 88,6% de pacientes con terapia ATB dirigida apropiada, utilizando terapia combinada en el 77,1%. Teniendo en cuenta la antibioterapia dirigida a EPC, fallecieron 6 sobre 31 pacientes (19,4%) con antibioterapia apropiada, y uno sobre 4 pacientes (25%) con antibioterapia inapropiada, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 1$). No se objetivaron tampoco diferencias significativas analizando la mortalidad según

Tabla 1 – Análisis de factores asociados con mortalidad en pacientes con infección intraabdominal por enterobacterias productoras de carbapenemasas tras cirugía abdominal

Variable	Total N = 35	Supervivientes n = 28	Fallecidos n = 7	p	OR (IC 95%)
Características del paciente					
Sexo masculino, n (%)	22 (62,9)	18 (64,3)	4 (57,1)	1	0,74 (0,14-3,99)
Edad (años), media \pm DE	64,8 \pm 11,4	63,9 \pm 10,5	68,3 \pm 15,1	0,35	NA
Cardiopatía, n (%)	10 (28,6)	5 (14,7)	3 (50)	0,15	4,89 (0,85-28,10)
EPOC, n (%)	2 (5,7)	2 (7,1)	0 (0)	1	NA
Neoplasia sólida, n (%)	19 (54,3)	12 (42,9)	7 (100)	0,009	NA
Metástasis sólida, n (%)	6 (17,1)	2 (7,1)	4 (57,1)	0,009	17,33 (2,17-138,17)
Anemia, n (%)	8 (22,9)	5 (17,9)	3 (42,9)	0,31	3,45 (0,58-20,50)
Inmunodepresión, n (%)	14 (40)	9 (32,1)	5 (71,4)	0,09	5,28 (0,85-32,62)
Diabetes mellitus, n (%)	10 (28,6)	10 (35,7)	0 (0)	0,08	NA
Enfermedad renal crónica/diálisis, n (%)	5 (14,3)	4 (14,3)	1 (14,3)	1	1 (0,09-10,66)
Índice de Charlson, mediana (RIC)	4 (3-6)	4 (1-6)	6 (4-9)	0,27	NA
Factor previo a IIA, n (%)					
Hospitalización ^a	20 (57,1)	21 (61,8)	5 (83,3)	0,20	6 (0,64-56,52)
Antibioterapia ^b	35 (100)	28 (100)	7 (100)	1	NA
Carbapenémicos ^b	26 (74,3)	20 (71,4)	6 (85,7)	0,65	2,4 (0,25-23,24)
Diálisis ^c	7 (20)	5 (17,8)	2 (28,6)	0,343	NA
UCI ^d	19 (54,3)	15 (53,6)	4 (57,1)	1	1,16 (0,22-6,14)
Endoscopia ^c	15 (42,9)	12 (42,9)	3 (42,9)	1	1 (0,19-5,33)
Vía venosa central ^c	26 (74,3)	20 (71,4)	6 (85,7)	0,65	2,4 (0,25-23,24)
Nutrición parenteral ^c	23 (65,7)	17 (60,7)	6 (85,7)	0,38	3,88 (0,41-36,79)
Transfusión hemoderivados	21 (60)	14 (50)	7 (100)	0,03	NA
ASA III/IV	27 (77,1)	20 (71,4)	7 (100)	0,17	NA
Cirugía biliar/pancreática ^b	14 (40)	12 (42,9)	2 (28,6)	0,68	0,53 (0,09-3,23)
Cirugía colorrectal ^b	13 (37,1)	10 (35,7)	3 (42,9)	1	1,35 (0,25-7,28)
Reintervención ^c	12 (34,3)	9 (32,1)	3 (42,9)	0,68	1,58 (0,29-8,62)
Factor de IIA, n (%)					
Aislamiento localización múltiple	16 (45,7)	12 (42,9)	4 (57,1)	0,68	1,78 (0,33-9,48)
Shock séptico	11 (31,4)	6 (21,4)	5 (71,4)	0,02	9,17 (1,41-59,59)
Tratamiento antibiótico, n (%)					
Antibioterapia empírica adecuada	6 (17,1)	4 (14,3)	2 (28,6)	0,58	1,5 (0,13-17,10)
Antibioterapia dirigida adecuada	31 (88,6)	25 (89,3)	6 (85,7)	1	0,48 (0,04-5,83)
Antibioterapia dirigida combinada	27 (77,1)	21 (75)	6 (85,7)	1	1,33 (0,13-14,01)
Combinación incluye carbapenémicos	14 (40)	12 (42,9)	2 (28,6)	0,68	0,33 (0,03-3,34)

ASA: American Society of Anesthesiologists; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IIA: infección intraabdominal; NA: no aplicable; OR: odds ratio; RIC: rango intercuartílico.

^a En los 12 meses previos al inicio de IIA.

^b En los 30 días previos al inicio de IIA.

^c Durante el ingreso actual.

^d Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos a partir de 48 h de duración.

el empleo de antibioterapia dirigida en monoterapia o combinada.

En el análisis de mortalidad de IIA (Tabla 1), se identificaron diferencias significativas en las siguientes variables como factores de riesgo: neoplasia sólida ($p = 0,009$), metástasis sólida ($p = 0,009$), shock séptico ($p = 0,02$) y transfusión de hemoderivados ($p = 0,03$).

La mediana de la estancia hospitalaria fue de 45 días (RIC 26-67), siendo la mediana de estancia tras el aislamiento de EPC de 25 días (RIC 12-51). La mediana de estancia específica en los casos con IIA asociada a EPC fue de 48 días (RIC 30-66).

La mediana del coste global del ingreso por paciente fue de 29.946 € (RIC 15.405-47.749), siendo la mediana del coste del ingreso en los casos con IIA asociada a EPC de 30.813 € (RIC 16.072-51.853). Estas cifras superan el doble del coste medio global del ingreso de un paciente con IIA no asociada a EPC intervenido de cirugía colorrectal o pancreática, que es de

14.710 € (RIC 8.808-19.651), siendo esta diferencia de costes significativa ($p < 0,001$).

Discusión

El presente trabajo incluye una descripción detallada del perfil clínico, las complicaciones y la mortalidad de los pacientes con ISQ asociada a EPC tras cirugía abdominal, con especial hincapié en la IIA. Existe una alta incidencia de infecciones nosocomiales en pacientes quirúrgicos, habiéndose descrito la asociación entre las infecciones por BMR y pacientes con características concretas, lo cual debería ser tenido en cuenta^{13,28}. Actualmente, numerosos países se han declarado endémicos para algunas cepas de EPC, incluyendo varios países europeos. En España, las cepas de *K. pneumoniae* OXA-48 son las aisladas con mayor frecuencia^{1,12}, ocupando un

porcentaje superior al 80% según nuestra experiencia. El perfil clínico de los pacientes descritos en nuestra serie incluye numerosos factores de riesgo, todos descritos previamente^{1,2,11,29}; destacan los altos porcentajes de pacientes con hospitalización previa, ingreso prolongado en UCI, transfusiones o realización de endoscopia. Estos hallazgos están en relación con aquellos descritos en un trabajo reciente acerca de enfermos ingresados en una UCI de pacientes quirúrgicos en un hospital de tercer nivel¹², encontrándose una fuerte asociación entre la producción de BLEE y los portadores de EPC, siendo factores independientes para ser portador la antibioterapia previa, la cirugía abdominal y la realización previa de endoscopia digestiva o biliar.

En nuestra serie, el 70% de los pacientes con ISQ presentaron IIA, identificándose 7 individuos que fallecieron posteriormente a la detección de EPC, todos en el subgrupo de pacientes con IIA (tasa de 20% de mortalidad). La IIA es una causa importante de morbilidad en pacientes quirúrgicos, habiéndose descrito tasas de mortalidad superiores al 9% en estudios multicéntricos acerca de IIA complicada, con atención especial a la cirugía urgente³⁰. Este hecho está unido frecuentemente a ingresos prolongados, con alto porcentaje de estancia en UCI y, consecuentemente, al uso de ATB de amplio espectro y larga duración (incluyendo comúnmente carbapenémicos). La mayoría de los trabajos describen altas tasas de mortalidad de las infecciones asociadas a EPC, con otras variables a tener en cuenta, como el escenario clínico, el hospital o el área de referencia. Una revisión reciente con metaanálisis detalla una mortalidad global del 41% en pacientes con infección causada por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (incluyendo pacientes con bacteriemia, infección del tracto urinario y, en ocasiones, IIA)³¹. Los factores de riesgo de mortalidad en IIA encontrados en nuestra serie fueron la presencia de neoplasia y metástasis sólidas, shock séptico y transfusión; variables ya descritas previamente^{2,6,9,10,23}. En relación con el riesgo de mortalidad, se han desarrollado modelos predictores validados en pacientes con bacteriemia por EPC según la presencia de factores de riesgo (modelo INCREMENT)³². En nuestro estudio no se objetivaron diferencias significativas de mortalidad en IIA respecto a la utilización o no de terapia dirigida combinada frente a EPC, si bien varios trabajos previos han descrito unos resultados más favorables con la combinación de ATB activos^{8-10,23}. Aunque algún estudio reciente ha descrito la posibilidad del tratamiento dirigido con monoterapia en pacientes con bajo riesgo según los modelos de mortalidad³³, la terapia combinada es la recomendación actual según las guías vigentes acerca del manejo de la IIA^{7,34}. En los últimos años se ha utilizado ceftazidima-avibactam como tratamiento ATB en monoterapia, habiéndose incluido ya en guías de manejo de IIA⁷. Publicaciones recientes han detallado la seguridad y los resultados esperanzadores con el uso de este fármaco en monoterapia^{35,36}. A pesar de ello, se ha declarado la necesidad urgente del desarrollo de nuevos ATB activos frente a EPC⁵, estando actualmente en fase de investigación diferentes antimicrobianos³⁷.

Los días de estancia hospitalaria y los costes asociados a infecciones por EPC suponen un problema adicional, como queda expuesto en nuestros resultados. La resistencia a ATB es responsable actualmente de un elevado número de muertes

y de costes sanitarios, siendo la causa principal la prescripción inadecuada de ATB^{16,38}. Para atajar esta situación se han propuesto diferentes medidas, como los programas de optimización de ATB o las alianzas colaborativas a nivel internacional para el control óptimo de la prescripción³⁹, incluyendo también la IIA¹⁷. De tal forma, el cirujano actual debería estar familiarizado no únicamente con la prescripción de ATB, también con el cumplimiento de las medidas óptimas descritas con mayor efectividad para la prevención de ISQ⁴⁰, teniendo en mente la posibilidad de aparición de resistencias, con todo lo que ello conlleva⁴¹. Según la evidencia científica disponible, los programas de vigilancia ATB o de optimización de ATB (programas PROA), conocidos también como *antimicrobial stewardship programs*, se basan en protocolos de manejo multidisciplinar que de forma efectiva reducen la incidencia de ISQ y de resistencias tras su implantación y seguimiento^{38,39}.

Finalmente, hay que recordar que el mejor tratamiento también incluye la mejor prevención posible, debiendo poner en marcha aquellas medidas necesarias para identificar aquellos pacientes potencialmente portadores de EPC. Diversos organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud o los CDC de Europa, han publicado protocolos de actuación con unas medidas concretas ante cualquier paciente hospitalizado con riesgo potencial de ser portador asintomático de EPC. En un algoritmo de actuación los CDC de Europa⁴² actualmente recomiendan el empleo de unas medidas específicas en cualquier paciente hospitalizado, utilizando el aislamiento preventivo (con medidas de aislamiento de contacto) y el cribado de EPC en pacientes con cualquier factor de alto riesgo de ser portador. Los factores de alto riesgo establecidos por los CDC son: historia previa conocida como portador de EPC, conexión epidemiológica con un paciente identificado portador de EPC, ingreso durante 24 h en el año previo en una institución relacionada con los cuidados sanitarios, dependiente de diálisis en el año previo y tratamiento con quimioterapia por cáncer en el año previo.

El presente estudio incluye algunas limitaciones a considerar. En primer lugar, incluye una serie con un bajo número de pacientes, hecho que podría afectar a la identificación de diferencias estadísticamente significativas. Como estudio en un único centro con un número limitado de pacientes de CGD, los resultados se extraen, por tanto, de una población con características muy específicas y podrían no ser extrapolables a otras poblaciones o centros con diferente perfil clínico o microbiológico. Finalmente, este trabajo representa un estudio observacional, estando basados los datos incluidos en las características de los pacientes y en el criterio de cada cirujano respecto a la toma de decisiones, de tal forma que los resultados y las conclusiones detallados deberían considerarse con la debida cautela.

En resumen, las ISQ asociadas a EPC, y especialmente la IIA tras cirugía abdominal, constituyen una cuestión actual de relevancia a tener en cuenta por el cirujano moderno. Estas infecciones asocian unos altos porcentajes de complicaciones, procedimientos, tratamientos necesarios, estancia y costes sanitarios en nuestros pacientes que deben hacernos reflexionar para intentar poner en marcha aquellas medidas de prevención y optimización de ATB que sean necesarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses en el presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, genetic context treatment options, and detection methods. *Front Microbiol*. 2016;7: 895.
- Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017;7:32–9.
- Dimopoulos G, Akova M. An overview on severe infections in Europe. *Intensive Care Med*. 2017;43:686–9.
- Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): A prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:153–63.
- World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. WHO; 2017. [consultado 20 Feb 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>
- De Maio Carrilho CMD, de Oliveira LM, Gaudereto J, Perozin JS, Urbano MR, Camargo CH, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. *BMC Infect Dis*. 2016;16:629.
- Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18:1–76.
- Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Virulence*. 2017;8:470–84.
- Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2322–8.
- Tumbarello M, Trecarichi EM, de Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2133–43.
- Van Loon K, Voor In't Holt AF, Vos MC. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;21:62.
- Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:333–7.
- Rubio-Perez I, Martín-Perez E, Domingo-García D, García-Olmo D. Specific clinical profile and risk factors for mortality in general surgery patients with infections by multi-drug-resistant gram-negative bacteria. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18:625–33.
- Di Carlo P, Gulotta G, Casuccio A, Pantuso G, Raineri M, Farulla CA, et al. KPC - 3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal surgery patients in an intensive care setting: Analysis of a case series of 30 patients. *BMC Anesthesiol*. 2013;13:13.
- Giannella M, Bartoletti M, Morelli MC, Bartoletti M, Morelli MC, Tedeschi S, et al. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* after liver transplantation: The importance of pre- and posttransplant colonization. *Am J Transplant*. 2015;15:1708–15.
- Shrestha P, Cooper BS, Coast J, Oppong R, Do Thi Thuy N, Phodha T, et al. Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:98.
- Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: A global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg*. 2016;11:33.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205–13.
- Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GLAT Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:682–707.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128–40.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580–637.
- Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1798–803.
- EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0, December 2013. Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf
- Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1503–7.
- Mediavilla-Gradolph C, Sáinz-Rodríguez R, Valverde-Troya M, de Toro-Peinado I, Bermudez-Ruiz MP, Palop-Borrás B, et al. Evaluation of an immunochromatographic test for the detection of OXA-48 carbapenemase. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:45–9.
- Tato M, Ruiz-Garbajosa P, Traczewski M, Dodgson A, McEwan A, Humphries R, et al. Multisite evaluation of Cepheid Xpert Carba-R assay for detection of carbapenemase-producing organisms in rectal swabs. *J Clin Microbiol*. 2016;54:1814–9.
- Buke C, Armand-Lefevre L, Lolom I, Guerinot W, Deblangy C, Ruimy R, et al. Epidemiology of multidrug-resistant bacteria in patients with long hospital stays. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:1255–60.

29. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:54–60.
30. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: A prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg*. 2015;10:61.
31. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16:18.
32. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1362–71.
33. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardos JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:726–34.
34. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12:29.
35. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical outcomes drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1615–8.
36. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. pneumoniae. *Clin Infect Dis*. 2019;68:355–64.
37. Petty LA, Henig O, Patel TS, Pogue JM, Kaye KS. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1461–72.
38. Manuel Vázquez A, Balibrea JM, Ramia JM. Antimicrobial stewardship programs and surgery: What is our role? *Cir Esp*. 2019;97:187–9.
39. Global Alliance for Infections in Surgery Working Group. A global declaration on appropriate use of antimicrobial agents across the surgical pathway. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18:846–53.
40. Badia JM, Casey AL, Rubio-Pérez I, Crosby C, Arroyo-García N, Balibrea JM. A survey to identify the breach between evidence and practice in the prevention of surgical infection: Time to take action. *Int J Surg*. 2018;54(Pt A):290–7.
41. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Coccolini F, Baiocchi GL, Hardcastle TC, et al. Knowledge, awareness, and attitude towards infection prevention and management among surgeons: Identifying the surgeon champion. *World J Emerg Surg*. 2018;13:37.
42. Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: Guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:113.